FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE N° 681

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joseph JOS

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 24 Décembre 1928, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 1962

LA BIOPSIE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE CHEZ L'ENFANT

Etude des syndromes de malabsorption

Président : M. LAMY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : JOS

Prénom : JOSEPH

Date de soutenance : 6 juin 1962

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

JOS (JOSEPH). — La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant. Etude des syndromes de malabsorption. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1962, *in*-8°, 112 *p.*, 15 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris*, 1962, N° .....).

JOS (JOSEPH). — La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant. Etude des syndromes de malabsorption. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1962, *in*-8°, 112 *p.*, 15 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris*, 1962, N° .....).

JOS (JOSEPH). — La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant. Etude des syndromes de malabsorption. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1962, *in*-8°, 112 *p.*, 15 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris*, 1962, N° .....).

JOS (JOSEPH). — La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant. Etude des syndromes de malabsorption. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1962, *in*-8°, 112 *p.*, 15 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris*, 1962, N° .....).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0034

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joseph JOS

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 24 Décembre 1928, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 1962

LA BIOPSIE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE CHEZ L'ENFANT

Etude des syndromes de malabsorption

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : M. LAMY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR : Jean VERNE — 2e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales : *Beaujon* : LORTAT-JACOB (J.-L.) — *Cochin* : LÉGER (L.) — *Hôtel-Dieu* : PATEL (J.) — *Pitié* : CORDIER (G.) — *Saint-Antoine* : GOSSET (J.) — *Salpêtrière* : SICARD (A.) — *Tenon* : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales : *Boucicaut* : LENÈGRE (J.) — *Broussais* : SOULIÉ (P.) — *Cochin* : JUSTIN-BESANÇON (L.) ; BROUET (G.) — *Hôtel-Dieu* : BARIÉTY (M.) — *Lariboisière* : SÈZE (S. DE) — *Pitié* : DREYFUS (G.) — *Saint-Antoine* : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales : *Baudelocque* : LACOMME (M.) — *Foch* (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :
MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :
Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ; MM. ABELANET (R.); BUSSER (F.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.* ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :
MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :
MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :
MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JÉROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :
MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :
MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :
M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :
MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :
MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.* : MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :
MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :
MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLANCHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.); M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :
MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :
MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.* : FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISET (B.).

Obstétrique :
MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophtalmologie :
MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie :
MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :
MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :
MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :
MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.); DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.); LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :
MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.); BOIVIN (P.); CROSNIER (J.); HARTMANN (L.); LŒPER (J.); MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :
MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.); [illegible]OUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.); LESOBRE (R.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.); TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :
MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :
MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :
MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.); DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.* : HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :
MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.), *m. conf., pr. s. ch.* ; GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.); RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.), *m. conf. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.); MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.), *pr. s. ch.*; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale . . . . . M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Maurice LAMY.

Professeur de Génétique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur de me confier ce travail et m'a généreusement accordé son appui pour le réaliser.

En témoignage de mon respectueux dévouement et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Paul CASTAIGNE

Professeur de la Clinique des Maladies du Système Nerveux

Médecin de l'Hôpital de la Salpêtrière

En témoignage de ma vive admiration
et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Maurice KAPLAN

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

Qui a guidé mes premiers pas en Pédiatrie.

Qu'il veuille bien trouver ici ma profonde reconnaissance pour son appui et les conseils bienveillants qu'il n'a cessé de me prodiguer.

A Monsieur le Professeur Agrégé M.-P. CATINAT

Médecin de l'Hôpital Necker

En témoignage de mon respectueux attachement et de ma gratitude pour son bel enseignement.

A Monsieur le Docteur Marcel MORIN

Qui m'a fait bénéficier de son riche enseignement.

Avec l'expression de ma plus vive reconnaissance.

A Madame le Docteur T. BERTRAND-FONTAINE

En hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Agrégé C. MACREZ

En témoignage de mon fidèle attachement.

A Monsieur le Docteur Clément LAUNAY

En témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. MANDE

En témoignage de mon respectueux dévouement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Docteur J. HEPP

Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Monsieur le Professeur Agrégé M.-P. CATINAT

Monsieur le Professeur Agrégé P.-A. RAMBERT

Monsieur le Docteur Maurice KAPLAN

Monsieur le Docteur Marc BOLGERT

EXTERNAT EN PREMIER

Madame le Docteur Jenny AUBRY

INTERNAT

Monsieur le Docteur Marcel MORIN

Monsieur le Professeur Agrégé M.-P. CATINAT

Monsieur le Professeur Agrégé R. MANDE

Monsieur le Docteur Maurice KAPLAN

Monsieur le Doocteur Clément LAUNAY

Madame le Docteur T. BERTRAND-FONTAINE

Monsieur le Professeur Agrégé C. MACREZ

Monsieur le Professeur Maurice LAMY

Monsieur le Professeur Paul CASTAIGNE

Monsieur le Professeur Agrégé M. MERCADIER

Monsieur le Docteur A. HERRAULT

Monsieur le Docteur Jean CAMBIER

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean FRÉZAL

Qui a inspiré ce travail, en a assuré la direction et m'a guidé dans sa réalisation.

En témoignage de ma profonde estime et de ma gratitude pour son aide constante et éclairée.

A Monsieur le Professeur Agrégé C. NÉZÉLOF

Qui a assuré la direction des études histopathologiques.

En témoignage de ma reconnaissance pour l'appui essentiel qu'il a bien voulu m'accorder.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDES
DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL

Madame le Docteur MARGOT-SHINER
du Central Middlesex Hospital de Londres

Pour les précieux renseignements d'ordre technique qu'elle a bien voulu nous fournir.

Monsieur le Professeur C. DEBRAY

Dont les conseils éclairés nous ont été d'une grande utilité.

Monsieur le Professeur M. LELONG

Monsieur le Docteur D. ALAGILLE
(Hôpital Saint-Vincent-de-Paul)

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Monsieur le Professeur Agrégé S. THIEFFRY

Monsieur le Professeur Agrégé P. ROYER

Mademoiselle le Docteur M.-L. JAMMET
(Hôpital des Enfants-Malades)

Qui nous ont généreusement confié des enfants de leur Service et nous ont communiqué leurs observations.

Madame GARAY

Pour tout le travail histologique, les coupes en série et leur coloration.

Monsieur le Docteur J. REY

Pour les examens biologiques, la mise au point des observations et sa collaboration amicale.

Monsieur le Docteur M. FORTIER-BEAULIEU

Pour l'interprétation des documents radiologiques.

INTRODUCTION

La biopsie par sonde de la muqueuse duodéno-jéjunale fut mise au point d'abord chez l'adulte.

En permettant une étude directe et facile de fragments de muqueuse fraîchement prélevés, elle ouvrait une voie nouvelle d'investigation dans le domaine des troubles d'absorption de l'intestin grêle. Et bientôt des anomalies histologiques furent décrites dans les sprues.

Les instruments et les méthodes de biopsie se perfectionnèrent ensuite et rendirent possible leur utilisation chez des sujets de plus en plus jeunes.

C'est en 1957 que fut réalisée par Sakula et Shiner [59] la première biopsie par sonde chez un enfant atteint de maladie cœliaque. Ces auteurs constatèrent alors des lésions comparables à celles de la sprue. La mise en évidence de telles lésions était, à divers titres, d'un intérêt considérable :

1) Intérêt nosologique : la maladie cœliaque, décrite par Gee, en 1888, fut longtemps confondue avec des affections différentes, en raison de son cadre nosologique imprécis. Les données histologiques s'ajoutant à la remarquable découverte par Dicke, Weijers et Van de Kamer [76], en 1953, de l'intolérance au gluten, achèvent d'en faire à l'heure actuelle une entité bien définie.

2) Intérêt diagnostique : son diagnostic est en effet particulièrement malaisé et exige des examens coprologiques rigoureux et des critères paracliniques difficilement interprétables malgré leur nombre. La biopsie par sonde, en localisant le trouble à la muqueuse intestinale, complète heureusement les examens biologiques et notamment la détection d'une stéatorrhée. Celle-ci, en effet, quoique indispensable, n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic de syndrome de malabsorption, dont la maladie cœliaque constitue la cause la plus fréquente chez l'enfant.

3) L'examen histologique de la muqueuse intestinale permet non seulement une localisation lésionnelle précise, mais aussi une étude physio-pathologique générale des troubles d'absorption qui déborde le seul cadre de l'intolérance au gluten.

4) Enfin, son intérêt s'attache également à l'histopathologie des autres « entéropathies fonctionnelles de l'intestin grêle » de l'enfant, qu'elles soient primitives ou secondaires.

Nous en donnerons trois exemples :

— une entéropathie exsudative protéinique ;

— une intolérance au saccharose ;

— et une absence congénitale de bêta-lipoprotéines.

Mais, en dépit de l'intérêt qu'elle suscite, cette nouvelle technique oblige à certaines réserves qui tiennent aux petites dimensions des fragments soumis à l'examen microscopique. Elle impose, au surplus, certaines précautions qui, à condition d'être scrupuleusement respectées, permettront d'obtenir un matériel histologique utilisable.

Dans la présente étude, nous rapportons nos constatations dans 44 biopsies par sonde de la muqueuse duodéno-jéjunale, réalisées chez l'enfant. Il s'agit de données préliminaires et des études ultérieures sont indispensables pour confirmer et compléter ces premiers résultats.

Ce travail a été effectué à la Clinique de Génétique Médicale, dans le Service de notre Maître, le Professeur Maurice Lamy, sous la direction du Professeur Agrégé Jean Frézal et du Professeur Agrégé C. Nézélof.

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé dans sa réalisation :

Madame le Docteur Margot Shiner, du Central Middlesex Hospital de Londres, pour les précieux renseignements d'ordre technique qu'elle a bien voulu nous fournir. Le Professeur Ch. Debray dont les conseils éclairés nous ont été d'une grande utilité. Le Professeur M. Lelong et le Docteur D. Alagille (Hôpital Saint-Vincent-de-Paul), le Professeur Julien Marie, le Professeur Agrégé S. Thieffry, le Professeur Agrégé P. Royer et Mlle le Docteur M.J. Jammet (Hôpital des Enfants-Malades), qui nous ont généreusement confié des enfants de leur Service et nous ont communiqué leurs observations. Madame Garay, pour tout le travail histologique, les coupes en série et leur coloration. Le Docteur J. Rey, pour les examens biologiques, la mise au point des observations et sa collaboration amicale. Le Docteur M. Fortier-Beaulieu, pour l'interprétation des documents radiologiques. Enfin, les infirmières de la Clinique, Mme Thoumin, Mlles M. Daval et D. Desnavailles, Mme Ayme et, plus particulièrement, Mme Gouverneur, pour leur collaboration et leur dévouement inlassables.

HISTORIQUE

Les premières études anatomo-pathologiques des syndromes de malabsorption ont porté sur les sprues de l'adulte.

Bahr [7], dès 1913, avait trouvé des lésions atrophiques de l'intestin grêle dans cinq autopsies de sprue.

Thaysen [70], en 1931, dans un seul cas, ne constate aucune anomalie et conclut que l'intestin grêle est histologiquement normal dans ces affections.

En revanche, Adlersberg et Schein [6], en 1947, rapportent des altérations microscopiques des villosités dans deux cas autopsiés de sprue idiopathique.

En réalité, toutes ces recherches sont entravées par des phénomènes d'autolyse *post-mortem* excessivement précoces [24].

Paulley [46], en 1954, attire de nouveau l'attention sur ce problème, en rapportant des anomalies histologiques observées dans les biopsies jéjunales de deux patients atteints de « stéatorrhée idiopathique ».

Butterworth et Perez-Santiago [13, 14], en 1958, confirment les constatations de Paulley, dans une étude des biopsies jéjunales de 6 patients atteints de sprue. Ces auteurs décrivent avec précision les modifications des villosités, les altérations de l'épithélium superficiel et l'infiltration cellulaire du chorion.

Mais la laparotomie, nécessaire pour obtenir ces biopsies, limite considérablement le recours à cet examen.

C'est alors que l'invention d'un nouvel instrument va permettre une étude facile et directe de la muqueuse. Il s'agit d'une sonde à biopsie qui fonctionne sur le principe de l'aspiration-section. Elle dérive de l'appareil utilisé depuis plusieurs années pour les biopsies gastriques par Wood [79], Tomenius [74], et, en France, par Ch. Debray [26].

Marcel Royer [51], en 1955, Margot Shiner [67], en 1956, sont les premiers inventeurs d'instruments capables de prélever des fragments de muqueuse duodénale.

En 1957, Crosby et Kugler [23] décrivent leur capsule à biopsie.

Cheli et Dodero [22], la même année, construisent leur sonde, basée sur le même principe que celle de M. Shiner.

En 1959, Brandborg, Rubin et Quinton [56] mettent au point une nouvelle sonde à biopsie intestinale, dérivée des précédentes, mais plus flexible et à capsule terminale plus petite permettant la biopsie par voie orale « avec une égale facilité chez l'adulte et le petit enfant ».

Deux ans auparavant, en 1957, Sakula et Shiner [59] avaient les premiers réussi une biopsie par sonde chez un enfant atteint de maladie cœliaque non traitée. Ils montrèrent alors que l'atrophie villeuse constatée au niveau de la muqueuse intestinale ne paraissait pas histologiquement différente de celle des stéatorrhées idiopathiques de l'adulte.

Rubin et collaborateurs [52], en 1960, ont confirmé ces anomalies histologiques dans une étude portant sur 114 biopsies par aspiration-section, effectuées dans 26 cas de maladie cœliaque. Parmi ces malades, 13 seulement étaient des enfants.

Les mêmes auteurs [53] étudièrent chez 6 patients les lésions histologiques avant et après institution, pendant trois à dix-sept mois, d'un régime sans gluten. Chez la plupart des sujets, les lésions restèrent identiques et les auteurs suggèrent dans leur conclusion que la « lésion cœliaque » est apparemment irréversible. Ils reconnaissent cependant que leur expérience est insuffisante et que dans deux cas traités les lésions parurent s'améliorer. Ces deux cas concernent les deux enfants de ce groupe ; les quatre adultes, en revanche, n'ont présenté aucune modification significative des altérations histologiques.

La même année, Shiner et Doniach [63] concluent dans le même sens, n'ayant constaté aucune amélioration histologique après sept semaines de régime sans gluten chez un enfant atteint de maladie cœliaque. Ils vont même jusqu'à poser la question d'une atrophie primitive de la muqueuse intestinale, l'effet nocif du gluten n'étant dès lors qu'un élément surajouté.

La contradiction relative entre l'apparente guérison clinique après mise au régime sans gluten et la persistance possible des lésions intestinales a conduit C.M. Anderson [1] à reprendre l'étude de ce problème chez 11 enfants atteints de maladie cœliaque et ayant subi des biopsies à plusieurs reprises pendant la première année de

régime sans gluten. Cet auteur constata une réparation de la muqueuse, complète ou partielle, dans tous les cas étudiés.

Enfin, la qualité du matériel histologique fourni par la sonde à biopsie intestinale a permis à certains auteurs d'entreprendre des études au microscope électronique (HARTMAN et collaborateurs [34], ZETTERQVIST et HENDRIX [80]); des études histo-chimiques (BOLT et collaborateurs [11]); ou l'une et l'autre de ces techniques (PADYKULA et collaborateurs [45]).

TECHNIQUE

I. — DESCRIPTION DE L'APPAREIL

L'instrument que nous avons utilisé est celui de Brandborg, Rubin et Quinton [56].

Il est constitué d'un tube flexible de 120 cm de long et de 4,6 mm de diamètre. A son extrémité distale, est fixée une capsule métallique, et à son extrémité proximale un dispositif étanche. Celui-ci est formé d'une tige terminée par une poignée, s'emboîtant et coulissant dans un bras fixe muni latéralement d'un embranchement pour l'aspiration.

Le tube flexible est constitué d'une spirale métallique recouverte d'une gaine en polyvinyle.

La capsule terminale présente un orifice latéral de 2 mm de diamètre, par lequel la muqueuse est aspirée.

Elle renferme un minuscule couperet cylindrique fixé à un fil métallique flexible qui traverse le tube dans toute sa longueur et s'attache solidement à la manette mobile.

Pour faciliter la progression dans l'intestin grêle, un ballonnet renfermant du mercure est attaché solidement à l'extrémité de la capsule terminale. La forme et les dimensions de ce ballonnet ont une grande importance chez l'enfant. Celui que nous avons utilisé mesure 10 mm de diamètre et 12 mm de longueur. Ce type de ballonnet nous a donné les meilleurs résultats chez le jeune enfant.

II. — INTUBATION

Les enfants au-dessous de six ans sont préparés à l'examen par une injection intra-musculaire, deux heures avant, du mélange suivant :

— Méprobamate : 20 mg par kg de poids
— Nembutal : 8 mg » »
— Phénothiazine : 2 mg » »

FIGURE I

Extrémité de la sonde en place
(jonction duodéno-jéjunale)

En règle générale, cette prémédication est suffisante pour provoquer un sommeil profond, à peine interrompu par de courts épisodes d'agitation.

L'enfant est immobilisé par des moyens de contention les moins traumatisants possibles.

Les patients sont à jeun depuis au moins sept heures.

Une anesthésie locale pharyngée à l'aide d'une solution de panthocaïne à 1 pour 100 permet d'éviter dans tous les cas des réflexes nauséeux gênant l'intubation et désagréables pour le petit malade.

Les grands enfants ne reçoivent aucune prémédication et acceptent facilement l'examen si l'on prend soin de gagner préalablement leur confiance et de pratiquer l'anesthésie pharyngée qui supprime les sensations désagréables au moment de l'introduction de la capsule. Ils collaborent souvent à l'examen en prenant les différentes positions qui facilitent la progression du ballonnet terminal.

L'introduction du tube n'est pas très différente d'un tubage duodénal habituel.

Dans un premier temps, le décubitus latéral droit active souvent le passage du pylore.

Le deuxième temps de progression duodénale survient spontanément après un court délai, le ballonnet de mercure excitant par sa forme et son poids la motilité intestinale. La sonde est alors introduite doucement, centimètre par centimètre. Souvent, de légers massages abdominaux favorisent sa progression. Lorsque celle-ci marque un temps d'arrêt, l'extrémité du tube a atteint habituellement l'angle de Treitz (jonction duodéno-jéjunale).

Un contrôle radioscopique permet à ce stade de vérifier sa bonne position.

Chez l'enfant, le passage de l'angle de Treitz est difficile et nous n'avons réussi à atteindre la première anse jéjunale que dans quatre cas.

Habituellement, pour réduire la durée de l'épreuve, seul le duodénum distal près de la jonction duodéno-jéjunale est biopsié.

En cas d'échec de la première tentative, l'instrument est retiré de quelques centimètres, puis réintroduit doucement.

Les échecs sont imputables, le plus souvent, à une mauvaise orientation de l'extrémité du tube qui s'infléchit vers la grande courbure de l'estomac, au lieu de se diriger vers l'antre pré-pylorique. Cette direction indésirable n'est pas très gênante chez le petit enfant. Chez lui, elle peut même faciliter le passage du pylore en agrandissant le rayon de courbure de la sonde.

Dans tous les cas, l'exposition aux rayons X des enfants est réduite au minimum par une bonne accommodation visuelle et la pratique de courtes poses sous radioscopie en diaphragmant au maximum et en utilisant une faible intensité de rayonnement. En outre, nous n'employons souvent la radioscopie que pour vérifier l'emplacement final de la capsule.

Lorsque le niveau désiré est atteint, un dispositif d'aspiration est branché sur le levier fixe de l'instrument. L'utilisation d'un appareil à aspiration électrique nous a semblé préférable à celle d'une grosse seringue dont le maniement est moins pratique et l'effet difficile à contrôler.

Un vacuomètre permet de doser l'aspiration et de l'adapter à l'âge de l'enfant et au type de muqueuse à prélever.

Des pressions négatives de l'ordre de 15 à 20 cm de mercure maintenues pendant cinq à dix secondes nous ont donné des fragments de largeur et d'épaisseur convenables. Ceux-ci ont en effet 5 mm environ de diamètre et comportent dans leur épaisseur un petit segment de *muscularis mucosæ* et une mince lame de tissu sous-muqueux.

En pratique, le tube est d'abord introduit en maintenant fermé l'orifice de la capsule. Lorsque la sonde est en place, cet orifice est ouvert et quelques centimètres cubes d'air sont injectés pour vérifier la perméabilité de l'instrument. Puis, une pression négative convenable est maintenue pendant cinq à dix secondes. L'excision est alors effectuée par une traction rapide sur la manette mobile. Un faible ressaut indique qu'un fragment a été sectionné. L'instrument est ensuite retiré de quelques centimètres et une seconde biopsie peut être faite en utilisant le même processus.

Le tube est à la fin rapidement retiré.

La récupération du prélèvement est effectuée selon la méthode conseillée par Rubin et coll. [52]. Après ouverture de l'orifice de la capsule, une grosse seringue est branchée à la place de l'appareil à aspiration et le fragment est expulsé par une brusque injection d'air. Cette méthode évite les risques considérables de déchirement de la muqueuse auxquels on s'expose lorsque l'on dévisse la capsule.

La durée totale de l'épreuve est en moyenne d'une demi-heure avec des durées extrêmes d'un quart d'heure et d'une heure.

III. — ORIENTATION

Le processus d'orientation du fragment prélevé, sur lequel insistent à juste titre Rubin et coll. [52], est certainement essentiel pour l'obtention de coupes histologiques interprétables.

La section en série du fragment dans un plan exactement perpendiculaire à la surface muqueuse par un histologiste compétent est également d'une extrême importance.

Dans le but d'éviter des artefacts de technique, le tissu muqueux sera placé sur l'extrémité d'un doigt, examiné à la loupe, convenablement orienté, et sa surface de section, appliquée contre une rondelle de papier rigide à laquelle elle adhère. La surface opposée est ensuite contrôlée à la loupe et la biopsie montée est rapidement plongée dans le fixateur.

La papier n'est retiré qu'au moment de l'inclusion dans la paraffine. Ce procédé permet le maintien d'une orientation correcte pendant la suite des manipulations.

IV. — EXAMEN A LA LOUPE

L'étude du fragment frais, non sectionné, peut fournir des renseignements immédiats non négligeables.

Lors du processus d'orientation, l'examen à la loupe montre parfaitement, sur une biopsie intestinale normale, en transparence à travers l'épithélium superficiel, le riche et fin réseau vasculaire des villosités.

Dans la maladie cœliaque au contraire, le réseau vasculaire perd son dessin délicat, devient irrégulier avec de larges mailles plus ou moins hexagonales d'aspect tout à fait anormal.

Sur le fragment frais, les villosités ne sont pas visibles en raison de leur transparence naturelle. Mais, après un séjour d'une demi-heure environ dans le liquide fixateur, elles deviennent opaques et sont parfaitement reconnaissables à la loupe. Elles sont nombreuses et fines à la surface d'une muqueuse normale. En revanche, une biopsie sévèrement altérée de maladie cœliaque fait un contraste remarquable avec la précédente, par sa surface plate, à peine bosselée, sans villosités apparentes.

V. — FIXATION ET COLORATION

Les prélèvements ont été fixés dans le mélange de Duboscq-Brasil (Bouin alcoolique), la solution de Carnoy, le liquide de Regaud (avec post-chromisation de trois jours) pour l'étude des mitochondries, le formol à 15 % pour la coloration des graisses au Soudan III sur coupes à congélation.

Les colorations habituelles effectuées ont été les suivantes : hématéine-éosine, acide-periodique-Schiff (P.A.S.) selon Hotchkiss, bleu Alcyan, réticuline de Wilder.

VI. — EXAMEN MICROSCOPIQUE

Pour simplifier les études comparatives ultérieures, nous avons pour chaque coupe suivi la même méthode d'examen microscopique en évaluant successivement :

1° L'aspect général au faible grossissement, la hauteur et la largeur des villosités, la longueur des glandes de Lieberkühn, l'épaisseur de la muqueuse.

2° L'aspect au fort grossissement des cellules épithéliales à bordure en brosse ; l'abondance relative des cellules caliciformes ; la nature et l'intensité de l'infiltration cellulaire du chorion (*lamina propria*).

Nous avons complété l'examen par des mesures à l'aide d'un oculaire micrométrique préalablement étalonné.

En fournissant une évaluation numérique du degré de sévérité des lésions, ces mesures ont permis de confirmer quantitativement l'impression visuelle qui se dégageait de la simple observation microscopique.

Ces chiffres ne doivent pas être interprétés isolément, mais, au contraire, en fonction de l'aspect histologique global. Ils n'ont pas de valeur absolue ; ils ne sont pas à l'abri de causes d'erreurs et doivent être considérés comme une estimation approximative.

Les mesures effectuées sur les coupes en série de chaque biopsie portent sur la longueur et la largeur des villosités, l'épaisseur de la zone des cryptes de Lieberkühn (grossièrement égale à l'épaisseur de la muqueuse sans les villosités), enfin l'épaisseur totale de la muqueuse, villosités comprises.

La hauteur des cellules épithéliales superficielles a été ensuite mesurée au fort grossissement,

Chaque évaluation numérique est la moyenne de 10 à 20 mesures.

Cette méthode quantitative s'apparente à celle utilisée par Shiner et Doniach [63]. Nous l'avons préférée à celle de Rubin [52]. Celui-ci, à l'aide d'une grille spéciale, évalue le nombre de cellules épithéliale, en confondant dans un même compte les cellules épithéliales des villosités et celles des glandes de Lieberkühn. Or, bien souvent, comme nous le verrons, il existe une atrophie des villosités, associée à une hyperplasie des cryptes. Ces variations en sens inverse

des dimensions des deux zones principales de la muqueuse intestinale risquent d'être méconnues avec la technique globale d'évaluation de la densité cellulaire épithéliale utilisée par RUBIN.

Il est important de noter que toutes ces mesures se font dans un plan à deux dimensions. Elles ne fournissent ainsi que des données incomplètes sur l'étendue de la surface d'absorption dont l'évaluation nécessiterait des mensurations dans les trois dimensions.

Toutes les mesures ont été faites sur les biopsies convenablement orientées, de taille suffisante et dans les zones de muqueuse sectionnées dans un plan perpendiculaire à la surface. Toutes les zones de section oblique ou tangentielle ont été éliminées, car elles peuvent être à l'origine d'erreurs de diagnostic grossières.

VII. — COMPLICATIONS ET INCIDENTS

Aucune complication n'a été signalée dans la littérature et nous n'en avons observée pour notre part aucune dans une cinquantaine de biopsies.

Les risques de perforation ou d'hémorragie sont réduits grâce aux dimensions de l'orifice de la capsule qui ne permettent pas l'aspiration d'une grosse épaisseur de paroi, et au contrôle de la pression négative par le vacuomètre.

La section incomplète qui entraîne l'impossibilité de retirer la sonde si un fragment de muqueuse reste coincé dans la capsule est signalée par certains auteurs.

La perfection de l'instrument que nous avons utilisé, la grande précision de son mécanisme, l'acier spécial qui a servi à la fabrication du petit couperet, diminuent beaucoup ce risque. Si un tel incident se produit, il faut éviter de tirer sur la sonde et simplement la laisser en place jusqu'à ce que le fragment muqueux se détache spontanément.

Les seuls incidents que nous avons constatés sont les suivants :

— Impossibilité de franchir le pylore : 3 cas.

— Absence de prélèvement biopsique par mauvais fonctionnement de l'instrument : 1 cas.

— Biopsie de la muqueuse gastrique au lieu de celle du duodénum : 1 cas.

— Troubles respiratoires transitoires ayant nécessité l'interruption de l'épreuve et liés à un moyen de contention défectueux que nous avons abandonné depuis : 1 cas.

OBSERVATIONS ET MATERIEL HISTOLOGIQUE

Sur un total de 50 essais, nous avons enregistré 6 échecs et nous avons réussi 44 biopsies par sonde. Ces prélèvements biopsiques ont été faits à 40 enfants. Parmi eux, il y avait :

1) 14 témoins normaux ;
2) 14 enfants dont l'histoire clinique et les examens complémentaires suggéraient le diagnostic de maladie cœliaque ;
3) 3 enfants atteints d'affections différentes, mais qui s'accompagnaient toutes d'une stéatorrhée.
4) 9 malades atteints de troubles divers sans stéatorrhée.

I. — TÉMOINS NORMAUX

Les témoins normaux du premier groupe étaient âgés de huit mois à seize ans (5 filles et 9 garçons) et pesaient de 6 à 47 kg. Ils n'ont été soumis qu'à une seule biopsie par sonde.

Dans la moitié des cas, deux fragments ont été prélevés au même moment. Ces deux prélèvements ont été effectués, soit avec la capsule normale à un seul orifice, soit à l'aide d'une capsule spéciale à deux orifices prélevant simultanément deux fragments.

II. — LES ENFANTS PRÉSUMÉS ATTEINTS DE MALADIE CŒLIAQUE

Ils étaient âgés de dix mois à cinq ans (6 filles et 8 garçons) (*Tableaux I* et *II*).

Au moment de la biopsie, 7 des 14 enfants de ce groupe étaient en rémission clinique et biologique obtenue par le régime sans gluten.

11 étaient au régime sans gluten depuis une durée variable de un mois à trois ans, et 3 seulement n'avaient jamais été traités.

Ces faits s'expliquent dans une certaine mesure par l'état souvent précaire de ces malades qui oblige à les traiter immédiatement et à différer la biopsie jusqu'à l'amélioration clinique.

Une seule biopsie par sonde a été effectuée chez 11 enfants. Les trois autres ont été soumis à une seconde biopsie. Dans près de la moitié des cas, deux fragments ont été prélevés.

Le diagnostic de maladie cœliaque reposait sur des arguments cliniques et des examens complémentaires multiples et rigoureusement contrôlés.

Les critères suivants étaient exigés pour l'affirmation du diagnostic :

1° Tableau clinique évocateur.

2° Stéatorrhée à un moment quelconque de l'évolution.

3° Elimination d'une autre cause de stéatorrhée (mucoviscidose notamment).

4° Existence de signes radiologiques.

5° Perturbation d'une des épreuves d'absorption (hyperglycémie alimentaire, excrétion du d-xylose ou épreuve d'iodurie provoquée).

6° Rémission clinique et biologique obtenue par le régime sans gluten et rechute lors de la réintroduction du gluten dans l'alimentation.

1. Parmi les manifestations cliniques

Le retard staturo-pondéral et l'abondance des selles nous ont paru les deux facteurs les plus constants et aussi les plus satisfaisants pour suivre l'évolution et déceler une rémission ou une rechute.

2. La recherche d'une stéatorrhée, signe fondamental, nécessite une technique rigoureuse.

La méthode des bilans lipidiques demeure la plus valable. Weijers et Van de Kamer ont décrit, dès 1949, une technique permettant une évaluation quotidienne de l'excrétion des graisses fécales et le calcul du coefficient d'absorption.

Celle qui est utilisée couramment à la Clinique de Génétique Médicale comprend plusieurs périodes successives de bilan lipidique de six jours chacune, avec mesure précise des ingestats et excrétats lipidiques quotidiens et calcul du taux moyen d'absorption des graisses,

TABLEAU I — *Répartition des malades et des témoins*

Nombre de biopsies dans chaque groupe

Différents groupes	Nombre d'enfants	Sexe		Nombre de biopsies par sonde	Nombre de fragments prélevés	Nombre d'enfants soumis a plus d'une biopsie par sonde
		F	*M*			
I. Témoins normaux . .	14	5	9	14	21	0
II. Maladies cœliaques .	12	5	7	15	20	3
III. Diagnostic incertain .	2	1	1	2	3	0
IV. Stéatorrhées non liées à une maladie cœliaque	3		3	4	5	1
V. Affections diverses sans stéatorrhée	9	3	6	9	12	0

normalement supérieur à 90 %. Les lipides ingérés sont dosés dans les doubles de l'alimentation. Les limites de chaque période de bilan sont jalonnées par la prise de carmin.

3. Les principaux signes radiologiques observés sont les suivants :

Dilatation des premières anses jéjunales, dilution du repas baryté, hypertrophie des plis de la muqueuse.

Au niveau de l'iléon : fragmentation de la baryte.

4. Epreuves d'absorption intestinale

a) La courbe d'hyperglycémie alimentaire anormalement plate avec une ascension retardée et peu marquée, inférieure à 30 cg, de la glycémie constitue un bon argument en faveur du diagnostic. Elle était couplée avec la courbe d'hyperglycémie intra-veineuse pour éliminer un trouble du métabolisme glucidique.

b) L'excrétion du d-xylose, après l'ingestion d'une dose de 25 et de 5 g pour 1,73 m^2 de surface corporelle, a été calculée en pourcentage de la quantité ingérée sur une période de cinq heures [60].

c) L'épreuve d'iodurie provoquée par ingestion de lipiodol et de savons iodés est souvent perturbée dans les maladies cœliaques non traitées, avec une absence d'iode dans la plupart des échantillons (*tableau V*, p. 45).

5. Le dosage du chlore dans la sueur, pour éliminer une fibrose kystique du pancréas, la coproculture et la recherche de parasites dans les selles, étaient également effectués de façon systématique.

6. Enfin, les troubles carentiels et métaboliques étaient nettement précisés :

— Dosage des protides, lipides et cholestérol plasmatiques.

— Dosage de la calcémie, phosphorémie et phosphatasémie.

— Radiographies du squelette.

— Chromatographie des acides aminés urinaires.

— Hémogramme avec dosage pondéral de l'hémoglobine et du fer sérique.

A — Deux des 14 enfants de ce groupe doivent être étudiés à part, car le diagnostic de maladie cœliaque n'a pu être posé chez eux avec certitude. Il s'agit des *cas n° 2* (Pascal J.) et *n° 5* (Isabelle G.)

• OBS. N° 2 (*Pascal J...*)

Le premier de ces deux enfants était un garçon âgé de vingt-deux mois. Le diagnostic de maladie cœliaque avait été porté dix-sept mois auparavant sur des arguments cliniques (diarrhée, vomissements, anorexie, intumescence abdominale, selles abondantes et gros retard staturo-pondéral) et des examens paracliniques (courbe d'hyperglycémie aplatie, avec ascension retardée, épreuve d'iodurie perturbée, transit du grêle montrant une dilatation des anses avec dilution et fragmentation de la baryte).

L'institution d'un régime sans gluten fut suivie d'une amélioration remarquable. Ce régime particulièrement strict comprenait : carottes, riz et bananes, à l'exclusion de tout autre aliment, et fut maintenu de façon rigoureuse pendant seize mois.

Puis l'enfant fut réhospitalisé. Son état était alors excellent et les examens complémentaires normaux.

La biopsie faite à ce moment montra une muqueuse apparemment normale. L'incertitude du diagnostic est liée dans cette observation à l'absence de deux critères importants : la notion d'une stéatorrhée lors du diagnostic initial (le dosage des lipides dans les selles n'a pas été effectué) et la survenue d'une rechute lors de la réintroduction du gluten dans l'alimentation.

La constatation actuelle d'une muqueuse normale suggère soit un diagnostic incorrect au départ, soit un retour à la normale sous l'action du régime très strict suivi pendant plus de quinze mois. Il n'est pas possible, actuellement, d'opter de façon formelle pour l'une ou l'autre de ces hypothèses.

L'enfant a été remis à un régime normal et seule la survenue éventuelle d'une rechute permettra de confirmer le diagnostic de maladie cœliaque.

• OBS. N° 5 (*Isabelle G...*)

A l'âge de huit mois, sa croissance staturale et pondérale était normale, mais son histoire clinique était marquée depuis quatre mois par des troubles digestifs fréquents (diarrhée, vomissements), avec à chaque nouvel épisode un changement de régime ou la suppression d'un aliment. Cette enfant avait ainsi depuis près de deux mois une alimentation à base de riz et de carottes, donc privée de gluten.

Les examens paracliniques étaient légèrement perturbés : graisses fécales, 2,50 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption diminué à 84 %, une courbe d'hyperglycémie alimentaire à la limite inférieure de la normale, une épreuve d'iodurie légèrement perturbée, un transit du grêle normal. La biopsie révéla, contre toute attente, une altération sévère de la muqueuse. Toutefois, l'interprétation histologique est restée dans ce cas particulier extrêmement déli-

cate en raison des petites dimensions du fragment prélevé et du plan de section légèrement oblique des coupes. Ainsi, ni la clinique, ni les examens biologiques, ni l'étude histologique ne nous ont permis de conclure formellement.

B — Dans les douze autres cas de ce groupe, les critères du diagnostic étaient tout à fait satisfaisant.

1° *Trois d'entre eux avaient une muqueuse intestinale sévèrement altérée (atrophie villeuse subtotale). Il s'agit des* cas n^{os} 1, 13 *et* 14.

• OBS. N° 1 (*Nattacha G...*)

Cette observation est celle d'une petite fille âgée de trois ans et demi au moment de la biopsie. Le diagnostic de maladie cœliaque avait été porté à l'âge de quinze mois sur un ensemble de signes parfaitement concordants, à la fois cliniques (diarrhée à rechutes, abdomen volumineux, selles abondantes et fétides, croissance pondérale de 20 % inférieure aux chiffres normaux) et paracliniques (courbe d'hyperglycémie plate, épreuve d'iodurie provoquée très perturbée avec absence d'iode dans tous les échantillons, fragmentation et dilution de la baryte sur les radiographies du grêle).

La mise au régime sans gluten fut suivie d'une amélioration remarquable. Après un traitement de vingt mois, le gluten fut réintroduit dans l'alimentation. Néanmoins, elle continua à bien se porter et c'est seulement six mois après que survint une rechute avec perte de poids, anorexie, selles volumineuses, courbe d'hyperglycémie plate, stéatorrhée de 6,70 g par vingt-quatre heures avec coefficient d'absorption à 87 %, taux d'excrétion du d-xylose diminué à 12 %.

• OBS. N°. 13 (*Alexandre S...*)

Ce cas concerne un garçon âgé de dix-huit mois, diarrhéique depuis l'âge de un an, très amaigri avec un abdomen volumineux ; des selles pesant 400 g en moyenne par vingt-quatre heures, des examens complémentaires très perturbés (grosse dilatation du grêle sur les radiographies, courbe d'hyperglycémie plate, stéatorrhée importante de 7 à 12 g avec un coefficient d'absorption de 61 à 69 %, taux d'excrétion du d-xylose très anormal à 6 %).

Après un mois de régime sans gluten, l'amélioration est nette, à la fois clinique (prise de 400 g, selles normales) et biologiques (graisses fécales : 1,90 g, coefficient d'absorption : 93 %).

• OBS. N° 14 (*Cécile G...*)

C'est celle d'une enfant âgée de un an, qui, après plusieurs épisodes de diarrhée, est hospitalisée dans un état de grande hypotrophie. Les examens complémentaires montrent : une diminution importante des γ-globulines plasmatiques, une stéatorrhée de 5,30 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption à 72 %, une courbe d'hyperglycémie plate et un taux d'excrétion du d-xylose à 13 %.

TABLEAU II

Cas	Au moment de la biopsie		Age du début des troubles (*en mois*)	Durée des symptomes (*en mois*)	Histologie de la muqueuse intestinale
	Age (*années/mois*)	*Poids* (*en kg*)			
N° 1 (N.G.) ...	3/7	16	3 1/2	11	Atrophie villeuse subtotale
N° 2 (P.J.) ...	1/10	9,700	4	1	Normale
N° 3 (M.G.) ...	2/0	9,500	18	5	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 4 (E.G.) ...	5/0	19,200	8	20	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 5 (I.G.) ...	0/10	8,300	4 1/2	4	Atrophie villeuse partielle ?
N° 6 (P.C.) ...	2/1	12,300	6	2	Normale
N° 7 (P.G.) ...	1/0	9,300	2	3	Atrophie villeuse partielle (modérée)
N° 8 (C.B.) ...	1/5	6,300	6	8	Atrophie villeuse partielle (modérée)
N° 9 (M.C.) ...	0/10	6,300	4	4	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 10 (C.C.) ...	1/8	7,500	9	9	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 11 (L.B.) ...	1/2	8,300	10	2	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 12 (C.Z.) ...	2/2	13,500	3	5	Normale
N° 13 (A.S.) ...	1/5	7,900	12	4	Atrophie villeuse subtotale
N° 14 (C.G.) ...	1/0	6	5 1/2	6 1/2	Atrophie villeuse subtotale

L'enfant est au régime sans gluten depuis un mois sans amélioration nette de son état. Mais l'absence d'un délai suffisant ne permet pas une appréciation valable de l'efficacité du traitement.

2° *Dans 5 cas, la muqueuse intestinale était encore nettement altérée, mais de façon moins prononcée (atrophie villeuse partielle de type sévère). Il s'agit des* cas n^{os} 3, 4, 9, 10 *et* 11.

• OBS. N° 3 (*Michel G...*)

Cet enfant était âgé de deux ans au moment de la biopsie. Le diagnostic de maladie cœliaque était évident. Longue histoire de troubles digestifs, hypotrophie staturo-pondérale, selles volumineuses, gros abdomen et examens complémentaires très anormaux. Il existait notamment une stéatorrhée de 10,70 g avec un coefficient d'absorption à 68 %. La réponse au régime sans gluten fut rapide et excellente. La réintroduction du gluten fut suivie d'une rechute tout à fait démonstrative.

• OBS. N° 4 (*Etienne G...*)

Il avait cinq ans au moment de la biopsie. Le diagnostic de maladie cœliaque avait été porté trois ans auparavant sur un ensemble symptomatique évocateur (troubles digestifs, hypotrophie, selles volumineuses, gros ventre) et des examens complémentaires perturbés (courbe d'hyperglycémie plate, retard du transit et fragmentation de la baryte). L'épreuve du régime sans gluten fut concluante. Après trois ans de traitement, l'état clinique est excellent et les examens paracliniques tous normaux, exception faite de la biopsie intestinale.

• OBS. N° 9 (*Martial C...*)

Cette observation est celle d'un garçon de quatorze mois au moment de la biopsie.

Le diagnostic fut posé là encore sur des manifestations cliniques évidentes et des examens anormaux. La stéatorrhée s'élevait à 7,10 g avec un coefficient d'absorption à 78 %, la courbe d'hyperglycémie était plate et le transit du grêle anormal.

La mise au régime sans gluten fut suivie d'une nette amélioration (prise de poids de 1,700 kg en deux mois ; graisses fécales : 2,1 g ; coefficient d'absorption : 89 %).

• OBS. N° 10 (*Christian C...*)

Cette observation présente un intérêt particulier en raison de l'hypoprotidémie considérable (34 g ‰) associée à des œdèmes, constatée chez cet enfant lors du premier examen.

Le tableau clinique ne différait pas par ailleurs de celui d'une maladie cœliaque.

Le régime sans gluten fut suivi d'une amélioration remarquable. La recherche d'une entéropathie exsudative protéinique fut entreprise au moment où la proti-

démie était redevenue normale. La demi-vie de l'albumine marquée était de dix-sept jours (normale : supérieure à quinze jours) et la quantité retrouvée dans les selles de 2,3 % (normale : au-dessous de 5 %). Ces résultats normaux, qui ne s'accordent pas avec l'hypoprotidémie initiale, sont peut-être à mettre sur le compte du traitement suivi par l'enfant avant l'examen. Toutefois, l'hypoprotidémie observée dans les syndromes de malabsorption n'est pas, semble-t-il, liée constamment à une exsudation entérale protéinique [45 *bis*].

La biopsie fut prélevée à l'âge de vingt-deux mois, après trois mois de régime sans gluten. La réintroduction du gluten dans l'alimentation provoqua une rechute dramatique, avec 800 g de selles en une journée et une stéatorrhée de 13 g (coefficient d'absorption : 37 %).

• OBS. N° 11 (*Laurence B...*)

Cette enfant avait quatorze mois au moment du prélèvement biopsique. Le diagnostic repose, chez elle, sur des signes cliniques (diarrhée, vomissements depuis quatre mois, poids insuffisant), des signes radiologiques (dilution, fragmentation de la baryte, épaississement des plis) et des signes biologiques (courbe d'hyperglycémie plate, taux d'excrétion du d-xylose à 10 %, épreuves d'iodurie provoquée anormales, stéatorrhée de 5,6 g avec un coefficient d'absorption à 73 %).

Une rémission clinique et biologique fut obtenue rapidement par le régime sans gluten et une rechute survint lors de la réintroduction du gluten dans l'alimentation.

3° *Dans 2 cas, l'examen de la muqueuse intestinale montrait également une atrophie villeuse partielle, mais moins marquée que dans les cas précédents. Il s'agit des* observations n^os^ 7 *et* 8.

• OBS. N° 7 (*Pascal H...*)

Le diagnostic a été posé à l'âge de cinq mois sur :
— des signes cliniques : diarrhées fréquentes, abdomen volumineux, selles abondantes, hypotrophie pondérale considérable ;
— des signes radiologiques : dilution, fragmentation de la baryte, dilatation des anses grêles ;
— et des signes biologiques : courbe d'hyperglycémie plate, épreuve d'iodurie provoquée anormale, stéatorrhée de 4 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption à 66 %.

Le régime sans gluten, qui entraîna une rémission clinique et biologique, fut maintenu pendant près de huit mois. La biopsie fut effectuée à ce moment. L'état clinique était alors excellent et les examens complémentaires sensiblement normaux.

• OBS. N° 8 (*Catherine B...*)

Une anorexie et des vomissements installés depuis une dizaine de mois et une hypotrophie considérable étaient les signes cliniques essentiels.

Radiologiquement, il existait un retard du transit et une fragmentation iléale de la baryte. Biologiquement, la courbe d'hyperglycémie était plate, le taux

d'excrétion du d-xylose à 16 % et le poids des graisses fécales de 2,6 g par vingt-quatre heures avec un coefficient d'absorption à 83 %.

La réponse au régime sans gluten fut satisfaisante. La biopsie fut faite à l'âge de dix-sept mois, cinq mois après le début du traitement.

4° *Les deux derniers enfants de ce groupe avaient une muqueuse intestinale histologiquement normale* (obs. nos 6 *et* 12).

• OBS. N° 6 (*Patrick C...*)

Tous les critères du diagnostic de maladie cœliaque étaient présents chez cet enfant à l'âge de huit mois.

Cliniquement, troubles digestifs, hypotrophie, abdomen volumineux, selles abondantes.

Radiologiquement : dilution, fragmentation de la baryte.

Biologiquement : courbe d'hyperglycémie plate, épreuve d'iodurie très perturbée, stéatorrhée de 5,85 g par vingt-quatre heures avec un coefficient d'absorption à 79 %.

L'épreuve thérapeutique par le régime sans gluten fut également concluante, puisque l'enfant, après deux mois, avait pris 1,500 kg, sa courbe d'hyperglycémie était redevenue normale et la stéatorrhée avait disparu. Le prélèvement de muqueuse intestinale fut effectué après quinze mois de traitement. La rémission clinique et biologique était alors complète.

• OBS. N° 12 (*Catherine Z...*)

L'observation de cette enfant est superposable à la précédente.

A l'âge de seize mois, le diagnostic est posé sur des signes cliniques, radiologiques et biologiques (stéatorrhée : 6,90 g ; coefficient d'absorption : 72 %).

La rémission obtenue par le régime, la rechute lors de la reprise du gluten sont particulièrement nettes dans ce cas. La muqueuse intestinale fut examinée histologiquement après neuf mois de régime.

III. — ENFANTS ATTEINTS D'AFFECTIONS DIFFÉRENTES AVEC STÉATORRHÉE

Chez trois enfants, il existait une stéatorrhée qui n'était pas liée à une intolérance au gluten.

1° *L'un d'eux* (*Jean-Claude L...*), *âgé de cinq ans, avait une stéatorrhée de 30 g par vingt-quatre heures, mais sans anomalies radiologiques de l'intestin grêle et avec des épreuves*

d'absorption toutes normales. Des investigations sont en cours pour tenter de déterminer l'origine de ce trouble. La muqueuse intestinale était apparemment normale.

2° *Les deux autres enfants avaient un syndrome de malabsorption et leur muqueuse montrait des anomalies particulières.*

• OBS. N° 15 (*Guy F...*)

Il s'agit d'ue absence congénitale de β-lipoprotéines. Cette affection décrite par H.B. Salt et coll. [58] en 1960, puis par M. Lamy et coll. [40], est caractérisée par un syndrome cœliaque, un retard du développement physique et mental, une ataxie, une rétinite pigmentaire atypique, une acanthocytose et un taux extrêmement bas des lipides dans le plasma.

On trouvera un exposé succinct de ce cas à la suite des observations de maladie cœliaque.

• OBS. N° 16 (*Bertrand L...*)

Chez le dernier enfant, les troubles étaient liés à une intolérance au saccharose [78]. Le tableau clinique n'était guère différent de celui d'une intolérance au gluten : diarrhée depuis plusieurs mois, selles abondantes (400 g par vingt-quatre heures), hypotrophie considérable.

Une hernie inguinale volumineuse fut d'abord considérée comme responsable de tous les troubles. Sa cure chirurgicale n'amena cependant aucune amélioration et la hernie se reproduisit.

L'enfant était très amaigri lors de son hospitalisation (poids inférieur de 15 % aux chiffres normaux).

Les examens biologiques donnaient les résultats suivants : épreuve d'iodurie provoquée perturbée ; courbe d'hyperglycémie légèrement aplatie ; taux d'excrétion du d-xylose très diminué à 6 % ; stéatorrhée de 5 g par vingt-quatre heures avec un coefficient d'absorption à 70 %. Sur les radiographies du grêle, on notait une dilatation importante des anses avec disparition des plis.

Le régime sans gluten n'amena pas d'amélioration franche. Le début précoce des troubles, dès l'âge de six jours, les selles liquides, mousseuses et fortement acides (pH = 4 à plusieurs examens successifs), la recrudescence de la diarrhée à chaque tentative d'alimentation par un lait normalement sucré à 5 % évoquèrent le diagnostic d'intolérance au saccharose. Ce sucre fut remplacé dans le régime par du glucose. Dès lors, en quelques jours, l'état de l'enfant se transforma. La courbe de poids devint ascendante, les selles prirent un aspect normal (poids : 50 g par vingt-quatre heures), leur pH remonta à 7, la stéatorrhée disparut. Un fragment de muqueuse intestinale fut prélevé à deux reprises, l'un avant, l'autre après trois mois de régime sans saccharose.

Une série d'épreuves d'hyperglycémie provoquée par ingestion de sucres différents a donné les résultats suivants :

— courbe d'hyperglycémie au glucose : normale ;
— courbe d'hyperglycémie au glucose-fructose : normale ;

— courbe d'hyperglycémie au maltose : plate ;
— courbe d'hyperglycémie au saccharose : plate.

Cette dernière épreuve déclencha, dans les heures qui ont suivi, une diarrhée importante, des selles mousseuses, acides (pH = 4), riches en saccharose.

IV. — ENFANTS ATTEINTS D'AFFECTIONS DIVERSES SANS STÉATORRHÉE

Le dernier groupe comprenait 9 enfants atteints d'affections diverses sans stéatorrhée.

Leur âge s'échelonnait de huit mois à seize ans. Les affections étaient les suivantes :

— 1 encéphalopathie ;
— 1 maladie de Hodgkin ;
— 1 dolichocôlon ;
— 1 *acrodermatitis enteropathica ;*
— 1 entérocôlite ;
— 3 diarrhées à rechutes ;
— 1 hypoprotidémie idiopathique avec exsudation entérale chez un garçon âgé de six ans et demi. Il est intéressant de noter que cet enfant n'avait pas de stéatorrhée.

Dans tous ces cas, le fragment de muqueuse prélevé montra un aspect histologique normal.

RESULTATS

I. — MUQUEUSE DUODÉNO-JÉJUNALE NORMALE

Les 14 biopsies des enfants normaux ont non seulement servi de contrôle, mais ont permis également de nous familiariser avec les variations morphologiques de la muqueuse normale.

La muqueuse duodéno-jéjunale est formée de villosités séparées par des sillons intervilleux communicants, dans le fond desquels s'ouvrent les cryptes de Lieberkühn.

A) *Les villosités*

Elles forment les deux tiers ou les trois quarts de l'épaisseur totale de la muqueuse.

Elles ont une forme variable, le plus souvent allongée, lamelleuse ou conique. Les villosités duodénales sont souvent plus courtes et plus larges que les villosités jéjunales ; parfois, elles sont bifides ou soudées à leur extrémité.

Elles sont constituées d'un stroma recouvert d'un épithélium unistratifié, prismatique.

Le stroma est une mince lame de tissu conjonctif, qui prolonge le chorion sous-jacent. Il est formé de fines cloisons collagènes disposées en réseau à mailles peu serrées. Ce tissu de soutien est bien mis en évidence par la coloration de la réticuline. Entre ses mailles, circule le plasma interstitiel. De nombreuses cellules y sont normalement présentes : histiocytes, mastocytes, lymphocytes, mononucléaires et de rares polynucléaires.

Au sein de ce stroma, on trouve des chylifères qui occupent l'axe de la villosité, un réseau capillaire sous-épithélial alimenté par une artériole et drainé par une veinule, et des fibres musculaires lisses émanées de la *muscularis mucosæ.*

B) *Sur la vitrée du stroma, repose* l'épithélium

Ce dernier est formé de hautes cellules prismatiques, soudées entre elles avec une disposition régulière en palissade de leur noyau basal et ovalaire.

Le pôle apical présente une bordure en brosse qui, au microscope optique, apparaît souvent sous l'aspect d'un plateau strié. Le microscope électronique [80], en revanche, met en évidence à son niveau de très nombreux bâtonnets grêles et parallèles, serrés les uns contre les autres, véritables microvillosités. Cette bordure en brosse, qui accroît singulièrement la surface d'absorption, se colore nettement par l'acide-periodique-Schiff (P.A.S.) et la méthode de Gomori montre qu'elle est riche en phosphatase alcaline [45].

Les cellules caliciformes sont disséminées irrégulièrement sur les flancs de la villosité parmi les cellules à bordure en brosse. Elles contiennent des boules de substance mucigène, P.A.S. positives et bien colorables par le bleu Alcyan. Celles-ci viennent crever au pôle apical et contribuent à l'entretien d'une mince couche de mucus à la surface de l'épithélium.

C) *Les cryptes ou glandes de Lieberkühn*

Sont des glandes en tube droit simple ou rarement bifurqué. Elles sont normalement courtes et perpendiculaires à la surface de la muqueuse. Elles débouchent dans le fond des sillons intervilleux. Elles sont tapissées d'un épithélium unistratifié de cellules cubiques. Leur lumière est étroite.

Près du fond des cryptes, l'épithélium est le siège de mitoses assez nombreuses, c'est la zone germinative ; les cellules nouvelles refoulent vers la surface les cellules anciennes et migrent progressivement vers le sommet de la villosité où elles sont rejetées dans la lumière intestinale. Ainsi, est assuré le renouvellement des cellules épithéliales usées. L'étude chez l'animal à l'aide d'isotopes radioactifs a montré que l'épithélium se renouvelait totalement en trois jours [41].

Dans cette ascension, le long des flancs de la villosité, les cellules épithéliales se différencient progressivement. Cette maturation peut être mise en évidence par des méthodes histo-chimiques.

Certains auteurs [45], par un procédé utilisant la ribonucléase, ont pu détecter une basophilie plus intense liée aux ribonucléoprotéines cytoplasmiques (R.N.P.) dans les cellules germinales des cryptes. Cette basophilie diminue peu à peu lorsque les cellules migrent à la surface des villosités en même temps que leur hauteur s'accroît.

FIGURE 2 : Muqueuse duodénale normale (G × 70)

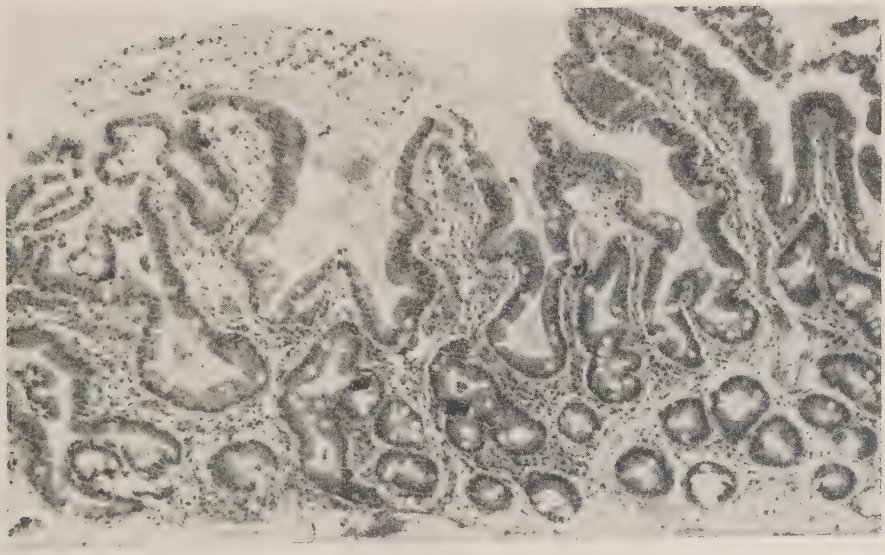


FIGURE 3 : Muqueuse duodénale normale (G × 80)

Ainsi, il existe non seulement des différences morphologiques entre l'épithelium des villosités et celui des cryptes, mais aussi des différences d'ordre histochimique qui correspondent vraisemblablement à une activité fonctionnelle différente.

Les mesures, à l'aide d'un oculaire micrométrique étalonné, ont donné les chiffres moyens suivants (*Tableau IV*) :

hauteur des villosités	400 μ
largeur des villosités	120 μ
— épaisseur de la zone des cryptes de Lieberkühn	200 μ
épaisseur totale de la muqueuse	600 μ
hauteur des cellules épithéliales	34 μ

Ces chiffres sont sensiblement les mêmes que ceux trouvés par Shiner et Doniach [63] chez l'adulte.

II. — ARTÉFACTS ET ERREURS D'INTERPRÉTATION HISTOLOGIQUE

Plusieurs causes d'erreurs doivent être bien connues, car elles peuvent donner lieu à des fautes grossières d'interprétation [52].

A) *Les plus fréquentes sont les* sections obliques ou tangentielles du fragment

Elles simulent en tous points les anomalies légères ou modérées observées dans la maladie cœliaque.

Seules les précautions suivantes permettent de les éviter :

— orientation soigneuse des prélèvements ;
— études de toutes les coupes en série ;
— choix des zones convenablement sectionnées, loin des bords de la biopsie pour l'interprétation histologique.

B) *Les glandes de Brünner*

Elles peuvent être également une source d'erreurs. Ces glandes siègent dans les premières portions du duodénum.

Lorsqu'elles sont abondantes, elles peuvent franchir la *muscularis mucosæ* de façon massive et refouler les cryptes de Lieberkühn. Les villosités sus-jacentes sont alors souvent réduites et paraissent atrophiées.

Dans les cas douteux, et si les coupes en série ne permettent pas d'éliminer cette cause d'erreur, une nouvelle biopsie plus distale s'imposera.

Les glandes de Brünner en effet plus nombreuses et plus volumineuses près du pylore, diminuent au point de disparaître lorsque la jonction duodéno-jéjunale est atteinte.

C) *Les nodules lymphoïdes*

Ils peuvent être aussi, mais plus rarement, à l'origine d'interprétation erronée.

Ces modules sont relativement fréquents dans les biopsies duodénales du nourrisson et de l'enfant. A leur niveau, les villosités sont habituellement courtes, rudimentaires, voire absentes.

Ces organes lymphoïdes sont dans la plupart des cas très faciles à reconnaître. Mais si le plan de coupe passe au-delà du nodule, seule une infiltration lymphoïde inhabituelle sera notée, qui, jointe à l'aspect trompeur d'atrophie villeuse, risque de faire croire à tort à l'existence d'une altération pathologique.

L'examen de toutes les coupes en série doit permettre d'éviter cette confusion.

D) *Les petites dimensions des prélèvements*

Elles constituent un facteur très important d'artefacts et de faux diagnostics.

Au caractère aléatoire de l'interprétation histologique de ces fragments minuscules, s'ajoutent les difficultés d'orientation et les problèmes techniques délicats de manipulation et de section. Aussi, les biopsies pour être interprétables devront-elles avoir au moins 4 à 5 mm de diamètre et une épaisseur convenable comprenant la *muscularis mucosæ* et une mince lame de tissu sous-muqueux.

III. — HISTOPATHOLOGIE DE LA MUQUEUSE DUODÉNO-JÉJUNALE DANS LES MALADIES CŒLIAQUES

Les anomalies histologiques rapportées dans la maladie cœliaque par Shiner en 1957 [64] et en 1960 [65], par Rubin et coll. en 1960 [52] et par Anderson en 1960 [1], sont apparemment identiques à celles de la sprue idiopathique de l'adulte. Elles se caractérisent par une réduction de la surface épithéliale avec comblement apparent des sillons intervilleux et allongement des glandes de Lieberkühn.

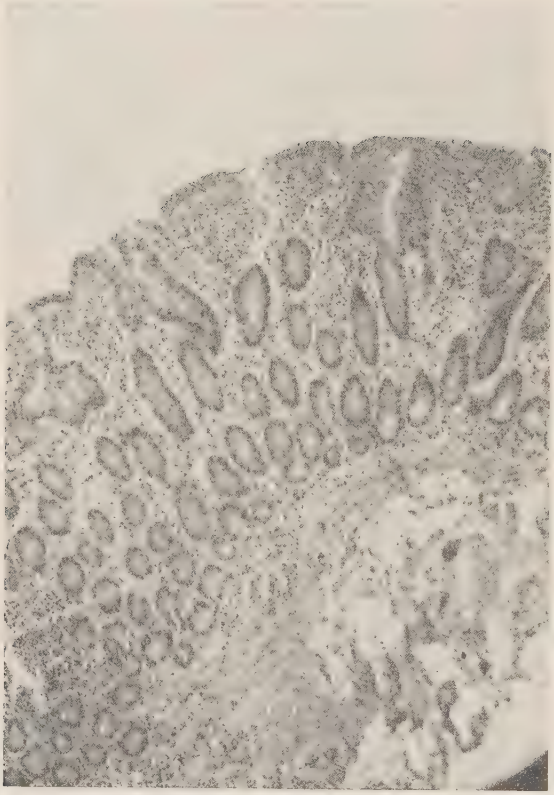
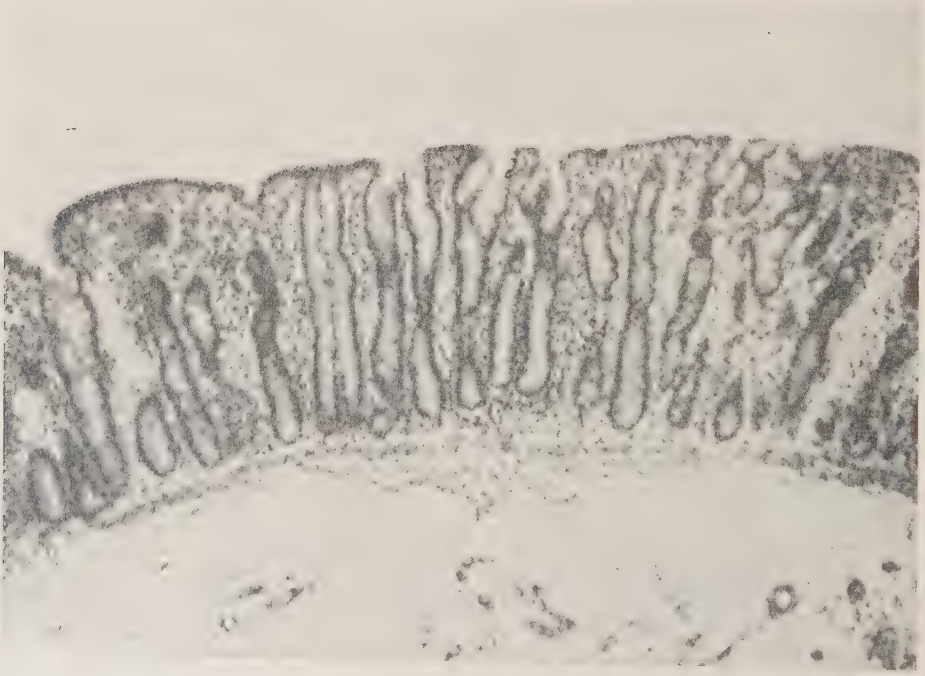


FIGURE 4 (*ci-contre*) :

Atrophie villeuse subtotale (*obs. n° 1*) (G × 70)

FIGURE 5 (*ci-dessous*) :

Atrophie villeuse subtotale (*obs. n° 13*) (G × 70)



A) *La réduction considérable de la surface d'absorption est liée au* raccourcissement et à l'élargissement des villosités

Celles-ci, épaissies, aplaties ou arrondies à leur sommet, paraissent soudées entre elles et donnent un aspect histologique particulier bien évoqué par les termes de « muqueuse plate ».

Selon leur degré d'altération, les biopsies peuvent être classées en trois catégories différentes :

1. Atrophie villeuse subtotale

Les villosités ont moins de 150 μ de hauteur et une largeur qui dépasse 200 μ. Souvent, elles sont réduites et altérées à un point tel qu'il n'est pas possible de les mesurer.

Ce groupe comprend les biopsies des *cas n^os^ 1, 13* et *14.*

2. Atrophie villeuse partielle de type sévère

Les villosités sont également déformées, raccourcies et élargies, mais restent mesurables, avec une hauteur moyenne comprise entre 150 et 220 μ, et une largeur souvent augmentée autour de 200 μ. (*cas n^os^ 3, 4, 9, 10* et *11.*)

3. Atrophie villeuse partielle et modérée

Les villosités sont parfaitement dessinées, souvent leur forme est conservée, mais les mesures confirment l'impression visuelle d'une diminution très nette de leur hauteur moyenne comprise entre 220 et 300 μ. Leur largeur est souvent dans les limites de la normale (*cas n^os^ 7* et *8*).

Les termes d'atrophie villeuse subtotale et partielle que nous avons empruntés à Shiner [63], nous ont paru les plus commodes et les plus exacts pour désigner ces lésions. La seule modification que nous avons apportée dans cette classification est la distinction de deux formes d'atrophie partielle, l'une sévère, l'autre modérée ou légère.

B *La zone des cryptes de Leiberkühn est souvent épaissie et,* sur les coupes en série, les cryptes apparaissent allongées et tortueuses

En réalité, l'épaississement de cette zone est une anomalie fréquente, mais inconstante. Elle s'observe plus particulièrement dans les atrophies villeuses sévères.

TABLEAU III

Moyenne des mesures effectuées dans les cas de maladie cœliaque

Cas	Hauteur moyenne des villosités (*en μ*)	Largeur moyenne des villosités (*en μ*)	Epaisseur moyenne de la muqueuse sans les villosités (*en μ*)	Epaisseur totale de la muqueuse (*en μ*)	Hauteur moyenne des cellules épithéliales (*en μ*)
N° 1 (N.G.)	100	250	430	530	20
N° 2 (P.J.)	350	100	170	520	33
N° 3 (M.G.)	190	170	340	530	25
N° 4 (E.G.)	200	280	450	650	25
N° 5 (L.G.)	170	180	300	470	20
N° 6 (P.C.)	400	100	250	650	33
N° 7 (P.H.)	240	100	170	420	28
N° 8 (C.B.)	280	200	280	560	29
N° 9 (M.C.)	170	250	250	420	29
N° 10 (L.B.)	180	170	340	520	24
N° 11 (C.C.)	190	170	250	440	30
N° 12 (C.Z.)	320	155	500	575	30
N° 13 (A.S.)	100	250	400	500	19
N° 14 (C.G.)	100	250	470	570	26

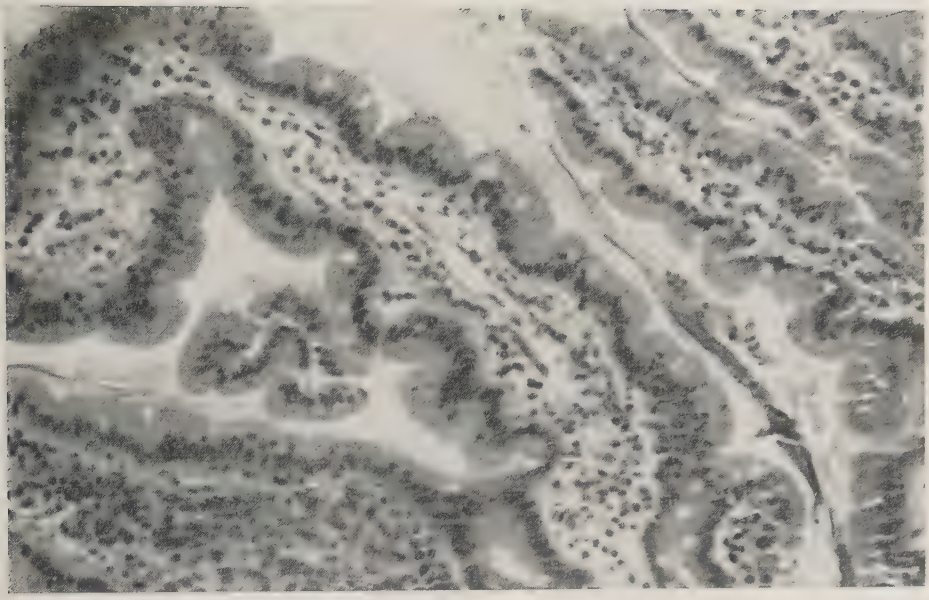


FIGURE 6 : Epithélium superficiel normal (G × 250)

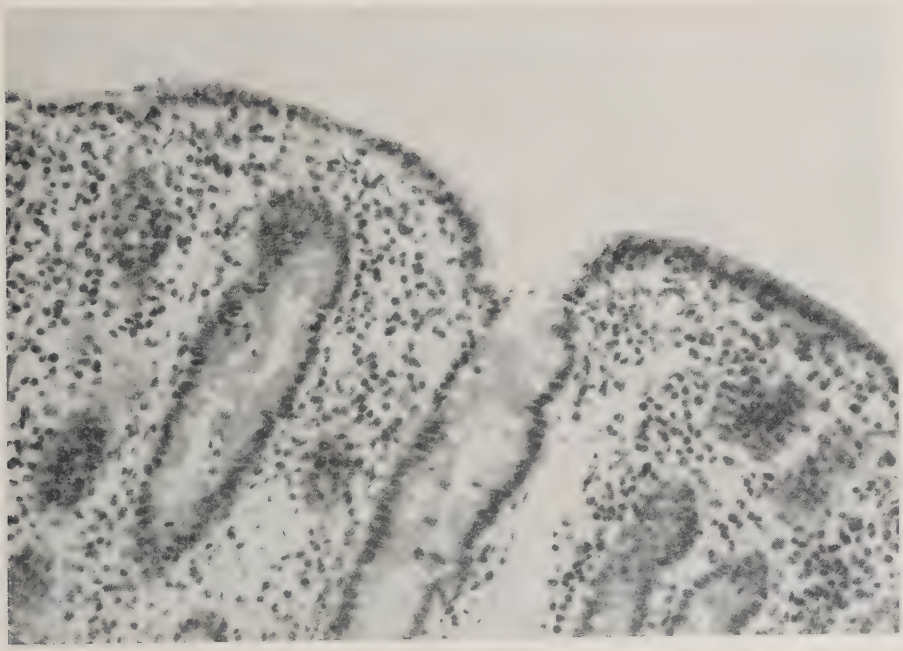


FIGURE 7 : Epithélium superficiel dans la « lésion cœliaque » (*obs. n° 13*) (G × 250)

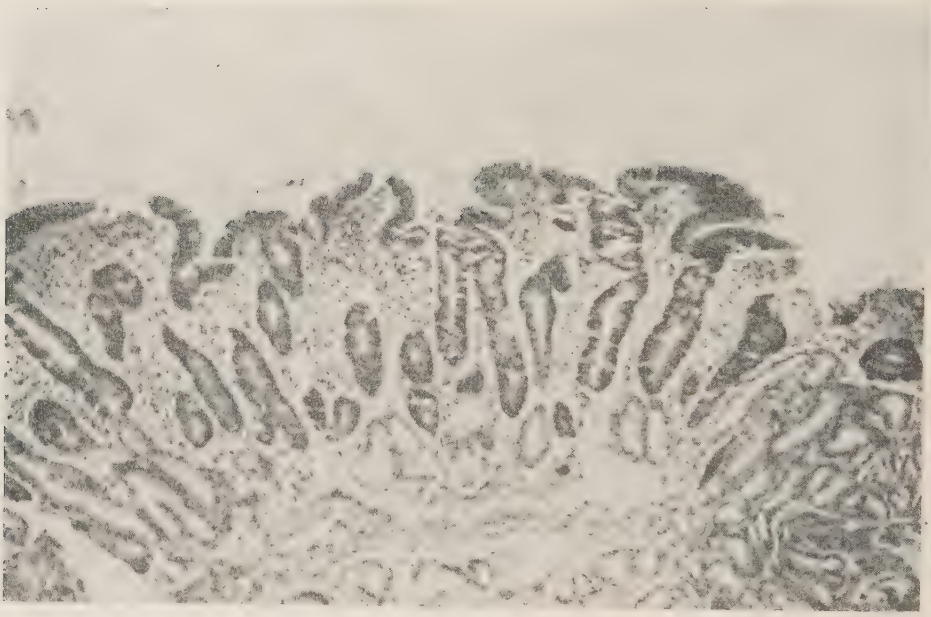


FIGURE 8 : Atrophie villeuse partielle de type sévère (*obs. n° 3*) (G × 70)

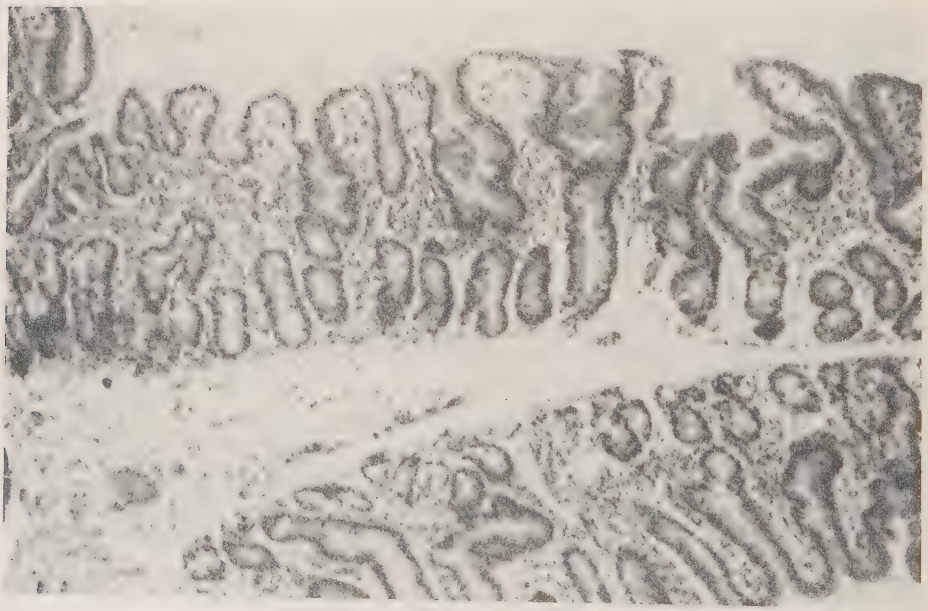


FIGURE 9 : Atrophie villeuse partielle et modérée (*obs. ns 7*) (G × 90)

Les mesures donnent en effet les chiffres moyens suivants :

— dans l'atrophie villeuse subtotale ..... 430 μ
— dans l'atrophie villeuse partielle de type sévère ..... 320 μ
— dans l'atrophie partielle modérée ..... 220 μ

Ces chiffres montrent l'existence d'une certaine corrélation entre l'atrophie villeuse et l'allongement des cryptes. Les dimensions des villosités et des cryptes semblent en effet varier en sens inverse.

En outre, Shiner et Doniach [63] ont observé une augmentation du nombre des mitoses dans les glandes de Lieberkühn.

C) *Les mesures de l'épaisseur totale,* villosités et cryptes comprises (*Tableau IV*), permettent de faire deux constatations importantes :

La première est que l'épaisseur totale de la muqueuse tend à augmenter avec la sévérité des lésions.

La seconde est que cette épaisseur totale dans les lésions sévères n'est pas très différente de celle d'une muqueuse normale.

Des constatations analogues ont été faites par Shiner et Doniach [63] et Rubin et coll. [52]. Elles montrent que l'utilisation des termes « d'atrophie de la muqueuse » dans ces cas est très contestable. L'atrophie, en effet, porte essentiellement sur la surface épithéliale des villosités et non sur la muqueuse dans son ensemble.

Certains auteurs [52, 16] critiquent même les expressions « d'atrophie villeuse » auxquelles ils reprochent d'impliquer la perte de structures histologiques préexistantes, alors qu'une telle conception pathogénique reste à démontrer.

Néanmoins, nous estimons qu'il est possible de conserver ces termes, à condition de les prendre dans un sens restrictif et d'en exclure toute idée de lésion secondairement acquise.

D) *L'épithélium superficiel* des villosités est fréquemment altéré dans les maladies cœliaques

Il est aplati avec parfois un aspect stratifié. Les cellules à bordure en brosse ont perdu leur caractère prismatique pour devenir cubique. Leur cytoplasme est peu abondant, parfois vacuolisé.

Les noyaux n'ont plus leur ordonnance régulière, ni leur aspect et leur coloration uniformes.

La bordure en brosse est souvent moins bien visible et peut être interrompue en certains endroits.

TABLEAU IV

Différents groupes	Hauteur des villosités (moyenne et extrêmes) (*en μ*)	Largeur des villosités (moyenne et extrêmes) (*en μ*)	Epaisseur de la muqueuse sans villosités (moyenne et extrêmes) (*en μ*)	Epaisseur totale de la muqueuse (moyenne et extrêmes) (*en μ*)	Hauteur des cellules épithéliales (moyenne et extrêmes) (*en μ*)
I. Témoins normaux (14 cas)	400 (345-515)	120 (100-150)	200 (170-250)	600 (515-715)	34 (31-38)
II. Maladies cœliaques présumées (14 cas)	210 (100-400)	190 (100-280)	330 (170-500)	530 (420-650)	26,5 (19-33)
1) Atrophie villeuse subtotale (3 cas)	100-150	200-250	430 (400-470)	550 (450-570)	22 (19-26,5)
2) Atrophie villeuse partielle, type sévère (6 cas)	180 (170-215)	200 (170-280)	320 (250-450)	500 (420-650)	25 (20-30)
3) Atrophie villeuse partielle modérée (2 cas)	260 (240-280)	150 (100-200)	220 (170-280)	480 (420-560)	28,5 (28-29)
4) Muqueuse dans les limites de la normale (3 cas)	350 (320-400)	120 (100-155)	300 (170-500)	580 (520-575)	32 (30-33)

FIGURE 10 : Muqueuse duodénale apparemment normale. Maladie cœliaque traitée pendant 15 mois (*obs. n° 6*) (G × 70)

ZETTERQVIST et HENDRIX [80], et HARTMAN et coll. [34] ont mis en évidence au microscope électronique une altération de la bordure en brosse avec diminution du nombre et de la taille des microvillosités, réduisant encore la surface d'absorption.

L'étude histologique dans nos maladies cœliaques révèle un épithélium superficiel altéré dans 7 cas (3 atrophies villeuses subtotales, 4 sur 5 atrophies villeuses partielles de type sévère).

La hauteur moyenne des cellules épithéliales était de :

— dans les atrophies villeuses subtotales ..... 22 μ
— dans les atrophies partielles sévères ..... 25 μ
— dans les atrophies partielles modérées ..... 28 à 30 μ

PADYKULA et coll. [45] ont montré récemment, par des études histochimiques, que l'épithélium de la muqueuse intestinale normale peut être divisé en deux zones distinctes, la zone germinative des cryptes de Lieberkühn (zone 1), et la zone absorbante des villosités (zone 2).

Dans les stéatorrhées idiopathiques, la zone 1 est très étendue, la zone 2 est considérablement réduite et une troisième zone toute superficielle apparaît très anormale par ses caractères histochimiques et l'existence d'une déficience enzymatique partielle ou totale à son niveau.

E) *L'augmentation relative des cellules caliciformes*

Rapportée par Butterworth et Perez-Santiago [14], elle n'a pas été retrouvée dans nos biopsies de maladie cœliaque. La proportion entre les cellules caliciformes et les cellules à bordure en brosse était dans l'ensemble respectée. Toutefois, les cellules mucipares étaient rares dans les zones toutes superficielles (*fig. 7*).

F) *L'infiltration cellulaire anormale du chorion* [24]

Elle n'a été retrouvée que d'une façon inconstante et peu significative (*cas n*^{os} *3, 4, 7, 13* et *14*). Les cellules habituellement observées dans ces cas étaient des histiocytes, des lymphocytes, des mononucléaires et quelques polynucléaires.

IV. — HISTOLOGIE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE DANS LES AUTRES AFFECTIONS

1° Nous n'insisterons pas sur les biopsies des 9 enfants atteints d'affections variées sans stéatorrhée et dont la muqueuse était normale.

Pour les mêmes raisons, nous ne nous étendrons pas sur le cas de l'enfant Jean-Claude L.... qui avait une stéatorrhée mais sans syndrome de malabsorption, ni intolérance au gluten.

2° En revanche, la biopsie de l'enfant Guy F..., atteint d'une absence congénitale de bêta-lipoprotéines, montre des anomalies tout à fait particulières. Sur les coupes colorées par l'hématéine-éosine, les cellules épithéliales superficielles apparaissent anormalement claires.

La coloration des graisses sur coupes à congélation y met en évidence d'abondants dépôts soudanophiles. Ces dépôts graisseux siègent exclusivement dans les éléments superficiels. Aucune inclusion lipidique n'est présente dans les culs-de-sac glandulaires et les lymphatiques du chorion.

La longueur des villosités, par contre, est normale et il n'existe aucune autre anomalie dans le stroma et au niveau des glandes de Lieberkühn (*fig. 11* et *12*).

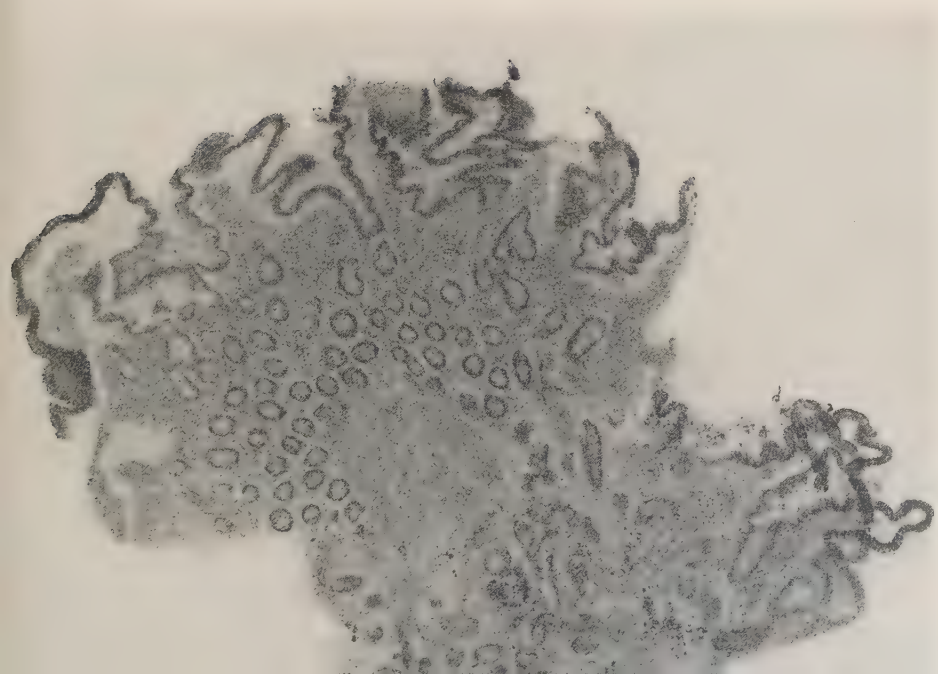
Le même aspect a été rapporté en 1960 par Salt et coll. [58] dans un cas d'absence congénitale de bêta-lipoprotéines.

FIGURE 11 (*ci-contre*) :

Villosité dans une absence congénitale de bêta-lipoprotéines (*obs. n° 15*) ; noter les nombreuses vacuoles dans les cellules épithéliales (G × 500)

FIGURE 12 (*ci-dessous*) :

Muqueuse duodénale chez le même malade (*obs. n° 15*) ; coupe à congélation ; coloration au Soudan III (G × 12). Les dépôts lipidiques intéressent exclusivement l'épithélium superficiel



3° Enfin, nous avons effectué une biopsie à l'enfant Bertrand L..., atteint d'une diarrhée par intolérance au saccharose.

A notre connaissance, il s'agit de la première biopsie intestinale faite dans cette affection.

Cette muqueuse est le siège d'anomalies remarquables. Il existe en effet un certain degré d'atrophie villeuse, mais avec des caractères particuliers qui la différencient de la « lésion cœliaque » (*fig. 13*) :

— les courtes villosités reconnaissables semblent agglutinées les unes aux autres, donnant au premier abord une impression de muqueuse « plate ». En fait, la partie haute de la muqueuse apparaît constituée, à un examen attentif, de formations villeuses bien dessinées et de largeur normale ;

— la zone des cryptes n'est pas épaissie ;

— on note une intégrité relative de l'épithélium avec toutefois un aspect cubique des cellules.

Une seconde biopsie, prélevée après deux mois de régime sans saccharose, montre une image totalement différente : grandes villosités, régulières, élégantes, avec un épithélium superficiel manifestement cylindrique. Cet aspect est sensiblement celui d'une muqueuse normale (*fig. 15*).

COMMENTAIRES ET ESSAIS D'INTERPRETATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Les modifications histologiques de la muqueuse duodéno-jéjunale que nous avons observées dans la maladie cœliaque sont semblables à celles qui ont été rapportées précédemment [59, 52, 1].

L'anomalie caractéristique est la perte de l'architecture normale de la muqueuse dont les structures villeuses ont disparu, entraînant un aplatissement et une réduction considérable de la surface d'absorption.

Cette « lésion cœliaque », si elle est peu discutable dans son aspect, soulève par contre un certain nombre de problèmes qui sont loin d'être résolus et qui concernent ses variations, sa spécificité, ses rapports avec la clinique et son caractère réversible ou non.

I. — VARIATIONS

Cette lésion semble constante dans la maladie cœliaque non traitée, mais son degré peut varier sensiblement d'un sujet à l'autre.

Au contraire, chez un même malade, l'aspect histologique de la muqueuse paraît dans l'ensemble assez uniforme, comme le suggèrent, d'une part l'examen des prélèvements étagés du duodéno-jéjunum effectués par Rubin et coll. [52], et d'autre part la comparaison de fragments obtenus les uns par laparotomie, les autres à l'aide du tube de Shiner (Culver et coll. [24]).

Toutefois, on a pu observer des variations légères dans le degré des lésions sur deux fragments prélevés à des niveaux différents ou même sur deux coupes d'un seul fragment [52].

II. — SPÉCIFICITÉ

Dans le groupe que nous avons étudié, nous avons observé cette lésion caractéristique uniquement chez les enfants atteints de maladie cœliaque.

Les mêmes constatations ont été faites par différents auteurs [52, 16].

La muqueuse intestinale était normale dans les cas d'entérocôlite et de diarrhées chroniques prolongées ou récidivantes.

Nous n'avons noté aucune anomalie dans un cas d'hypoprotidémie idiopathique avec entéropathie exsudative. Des observations analogues ont été faites par Shiner [65] chez deux enfants, et Frazer [29] chez une femme de trente-quatre ans.

Dans ce dernier cas, cet auteur a constaté une dilatation des chylifères, mais sans présence de macrophages colorables par l'acide-periodique-Schiff et pouvant faire évoquer le diagnostic de maladie de Whipple.

L'image histologique s'est révélée également normale dans les affections suivantes :

— Stéatorrhées d'origine pancréatique et notamment mucoviscidose [52, 16].
— Déficience en sels biliaires [50, 16].
— Anémies hypochromes sidéropéniques [16].
— Anémies pernicieuses juvéniles [52].
— Dénutritions sévères avec amincissement de la paroi intestinale lié à l'atrophie de la musculature, la muqueuse restant sensiblement normale [52].
— Troubles de l'absorption intestinale provoqués par la néomycine [52, 27].

En revanche, l'examen histologique de la muqueuse intestinale dans la sprue idiopathique de l'adulte montre des altérations comparables à celles de la maladie cœliaque. L'identité des lésions dans ces deux affections suggère pour certains auteurs [53] que celles-ci sont en fait deux phases différentes d'une même maladie.

Dans la sprue tropicale enfin, les mêmes lésions histologiques ont été constatées, mais elles seraient d'un degré moindre [63].

Des modifications histologiques ont été observées dans trois autres affections et il est intéressant de noter qu'elles s'accompagnent d'un syndrome de malabsorption et notamment d'une stéatorrhée.

Mais l'aspect histologique de la muqueuse intestinale est tout à fait particulier et se différencie nettement de la « lésion cœliaque ».

Ces trois affections sont :

1) L'infestation par les lamblias qui donnent un simple épaississement des villosités, aspect récemment décrit par Cameron et coll. [16].

FIGURE 13 (*ci-dessus*) :

Muqueuse intestinale dans une intolérance au saccharose (*obs. n° 16*) (G × 100)

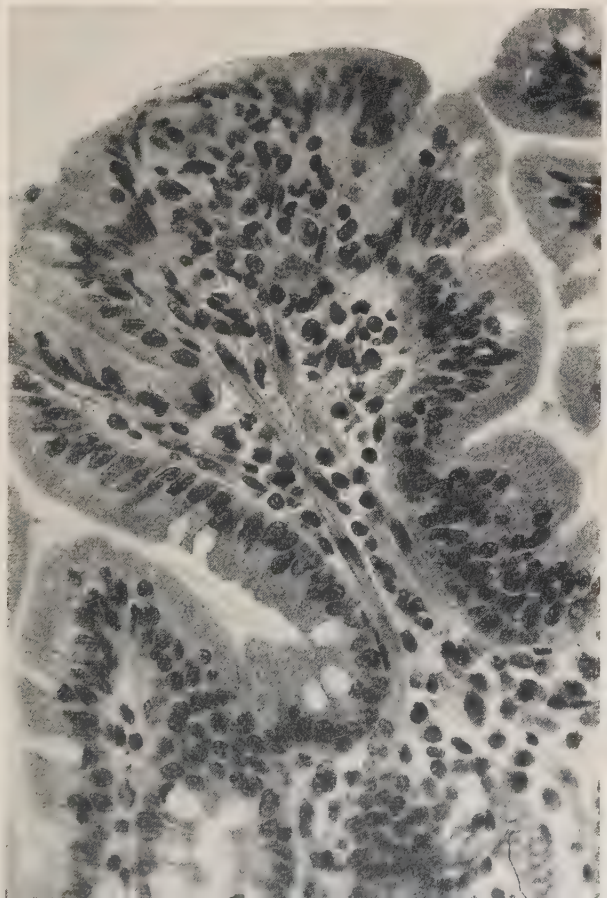


FIGURE 14 (*ci-contre*) :

Même biopsie (*cas n° 16*) (G × 250)

2) L'absence congénitale de bêta-lipoprotéines [40]. Ici, les villosités ont une longueur normale. Elles sont tapissées de cellules épithéliales anormalement claires et bourrées d'inclusions lipidiques.

Il faut souligner que nous avons trouvé le même aspect chez notre malade sur deux prélèvements effectués à deux années d'intervalle, le deuxième alors que l'enfant était soumis à un régime de restriction lipidique sévère depuis près de trois ans (*fig. 11* et *12*).

3) L'intolérance au saccharose dont l'image histologique n'est pas sans évoquer celle de la maladie cœliaque, mais qui en diffère par certains traits :

— conservation de formations villeuses de largeur normale, mais petites et agglutinées entre elles ;

— épithélium superficiel relativement respecté (*fig. 13*).

En définitive, l'atrophie villeuse sévère semble *a priori* spécifique de la maladie cœliaque et de la sprue idiopathique, mais d'autres études sont nécessaires chez l'enfant pour affirmer cette spécificité.

III. — RAPPORTS ENTRE LA CLINIQUE, LA MALABSORPTION ET L'HISTOPATHOLOGIE

L'étude des *Tableaux V* et *VI* permet une comparaison entre ces différentes données.

Sur ces tableaux, la croissance staturo-pondérale a été considérée comme :

— médiocre si les chiffres étaient inférieurs à — 15 % par rapport aux chiffres normaux ;

— insuffisante : entre — 5 et — 15 % ;

— normale : au delà de — 5 %.

L'excrétion du d-xylose a été calculée sur une période de cinq heures en pourcentage de la quantité ingérée. Les résultats ont été considérés comme :

— normaux : au-dessus de 20 % ;

— subnormaux entre 15 et 20 % ;

— anormaux au-dessous de 15 %.

A) *Rapports entre l'état clinique au moment de la biopsie et les données histopathologiques*

Les auteurs [1, 53] qui ont étudié ce problème soulignent l'absence de corrélation entre les troubles cliniques et les lésions histologiques.

A la lumière de nos constatations, il nous semble que cette opinion doive être plus nuancée.

Chez les malades qui n'avaient pas été traités ou chez ceux qui avaient subi un traitement de courte durée, nous avons trouvé en effet un parallélisme net entre la sévérité des troubles cliniques et l'intensité des lésions histologiques. Ainsi, les *cas n*^{os} *13* et *14*, dont la biopsie montrait une atrophie villeuse subtotale, avaient une croissance pondérale médiocre. Chez 4 enfants (*cas n*^{os} *3, 9, 10* et *11*), on constatait, à la fois, une muqueuse très anormale et une croissance staturo-pondérale insuffisante.

En revanche, nous avons noté une discordance chez 2 enfants qui avaient été maintenus à un régime sans gluten, l'un pendant vingt mois (*cas n*° *1*) et l'autre pendant trente-trois mois (*cas n*° *4*). Leur croissance staturo-pondérale était en effet redevenue normale, tandis que la muqueuse intestinale restait très altérée.

Il n'est peut-être pas inutile de noter ici que, chez ces 2 enfants et notamment chez le second (*cas n*° *4*), le diagnostic n'avait été porté que tardivement, alors que les troubles graves évoluaient depuis plusieurs mois. Nous aurons à revenir sur ces faits, en considérant le problème de la réversibilité des lésions.

B) *Rapports entre le degré de malabsorption et l'histopathologie*

Chez 3 enfants (*cas n*^{os} *1, 13, 14*), le degré sévère de malabsorption était en accord avec les altérations histologiques de la muqueuse duodéno-jéjunale.

Il n'en va pas de même chez les malades en « rémission clinique », comme le montre l'étude du *Tableau VI*. En effet, chez ces enfants traités, les données biologiques ne concordent qu'imparfaitement avec l'histopathologie de la muqueuse. Bien plus, les résultats consignés sur ce tableau montrent une dissociation des différentes épreuves d'absorption entre elles, certaines restant très perturbées, tandis que d'autres sont redevenues normales. Ainsi, dans les *cas n*^{os} *3, 4* et *8*, le coefficient d'absorption des graisses était égal ou supérieur à 90 %, en dépit d'une muqueuse intestinale altérée et d'une courbe d'hyperglycémie plate.

TABLEAU V

LORS DU DIAGNOSTIC INITIAL

CAS	AGE (années/mois)	CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE	GRAISSES FÉCALES (g/24 h/ coef. d'absorption)	COURBE D'HYPERGLYCÉMIE ALIMENTAIRE	TRANSIT DU GRÊLE	EPREUVE D'IODURIE PROVOQUÉE	HISTOLOGIE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE
N° 1 (N.G.) ...	1/3	Médiocre	6,7/87 % *	Plate	Anormal	Perturbée	Atrophie villeuse subtotale
N° 2 (P.J.) ..	0/5	Médiocre	.....	Plate	Anormal	Perturbée	*Normale*
N° 3 (M.G.) ..	1/10	Médiocre	10,7/68	Plate	Anormal	.....	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 4 (E.G.) ...	2/3	Médiocre	.....	Plate	Anormal	Perturbée	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 5 (I.G.) ...	0/8	*Normale*	2,5/84	*Subnormale*	*Normal*	Perturbée	Atrophie villeuse partielle (?)
N° 6 (P.C.) ...	0/8	Médiocre	5,8/79	Plate	Anormal	Perturbée	*Normale*
N° 7 (P.H.) ...	0/5	Médiocre	4/66	Plate	Anormal	Perturbée	Atrophie villeuse partielle (modérée)
N° 8 (C.B.) ...	1/4	Médiocre	2,6/83	Plate	Anormal	.....	Atrophie villeuse partielle (modérée)
N° 9 (M.C.) ...	0/7	Médiocre	7,1/78	Plate	Anormal	.....	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 10 (C.C.) ...	1/5	Médiocre	13/37 *	Plate	Anormal	Perturbée	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 11 (L.B.) ...	1/0	Insuffisante	5,6/73	Plate	Anormal	Perturbée	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 12 (C.Z.) ...	1/4	Médiocre	6,9/72	Plate	Anormal	Perturbée	*Normale*
N° 13 (A.S.) ...	1/4	Médiocre	7/61	Plate	Anormal	.....	Atrophie villeuse subtotale
N° 14 (C.G.) ...	0/11	Médiocre	4,8/74	Plate	Anormal	Perturbée	Atrophie villeuse subtotale

(*) Stéatorrhée au cours d'une rechute. (.....) Examen non effectué.

TABLEAU VI

CAS	Au moment de la première biopsie							Histologie de la muqueuse intestinale
	Age (*années/mois*)	Durée du régime sans gluten (*années/mois*)	Croissance staturo-pondérale	Graisses fécales (*g par 24 h/ coef. d'absorp.*)	Courbe d'hyperglycémie alimentaire	Test au d-xylose	Transit du grêle	
N° 1 (N.G.)	3/7	0/0	Normale	6,7/87 %	Plate	Anormal	Anormal	Atrophie villeuse subtotale
N° 2 (P.J.)	1/10	1/4	Normale	2,3/92	Normale	Normal	Normal	*Normale*
N° 3 (M.G.)	2/0	0/2	Insuffisante	2,8/90	Plate	Normal	Anormal	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 4 (E.G.)	5/0	2/9	Normale	2,5/93	Plate	Normal	Normal	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 5 (I.G.)	0/10	0/2	Normale	2,5/84	Subnormale	Subnormal	Normal	Atrophie villeuse partielle (?)
N° 6 (P.C.)	2/1	1/3	Normale	2/94	Plate	Normal	Anormal	*Normale*
N° 7 (P.H.)	1/0	0/7	Normale	2,8/85	Normale	Anormal	Anormal	Atrophie villeuse partielle (modérée)
N° 8 (C.B.)	1/5	0/5	Insuffisante	1,3/91	Plate	Subnormal	Anormal	Atrophie villeuse partielle (modérée)
N° 9 (M.C.)	0/10	0/1	Insuffisante	2,6/86	Plate	Normal	Anormal	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 10 (C.C.)	1/8	0/3	Insuffisante	3/84	Normale	Subnormal	Anormal	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 11 (L.B.)	1/2	0/0	Insuffisante	4,5/79	Plate	Anormal	Anormal	Atrophie villeuse partielle (sévère)
N° 12 (C.Z.)	2/2	0/9	Normale	6,3/92	.....	.....	.....	*Normale*
N° 13 (A.S.)	1/5	0/0	Médiocre	11,2/69	Plate	Anormal	Anormal	Atrophie villeuse subtotale
N° 14 (C.G.)	1/0	0/1	Médiocre	5,3/72	Plate	Anormal	Anormal	Atrophie villeuse subtotale

Avant le début du traitement, au contraire, les différentes épreuves d'absorption étaient uniformément perturbées et la stéatorrhée était pratiquement constante allant de pair avec une diminution du coefficient d'absorption des graisses (*Tableau V*).

Ces faits mettent l'accent sur trois notions qui nous paraissent essentielles :

1) La nécessité de ne pas se contenter d'un seul dosage des graisses fécales mais d'établir au contraire des bilans lipidiques rigoureux pendant plusieurs semaines consécutives [39].

2) La valeur essentielle de la biopsie lorsque les autres examens paracliniques ne permettent pas de conclure formellement.

3) Les difficultés du diagnostic lorsque les enfants ont été mis au régime sans gluten avant toute exploration. Dans ces cas, non seulement la clinique et les examens biologiques sont en défaut, mais même l'examen histologique peut être délicat à interpréter (*cas n^os 2* et *5*).

IV. — PROBLÈME DE LA RÉVERSIBILITÉ DE LA LÉSION SOUS TRAITEMENT

Pour apprécier l'effet du traitement sur les anomalies histologiques, il est nécessaire d'effectuer deux biopsies, l'une avant l'institution du régime sans gluten, l'autre après une période suffisamment longue de traitement. A l'heure actuelle, nous disposons seulement d'un seul prélèvement fait soit avant, soit après le début du régime *.

Il est possible néanmoins de juger dans une certaine mesure du caractère réversible ou non des altérations en étudiant des biopsies faites à des moments différents de l'évolution.

Ainsi sur le *Tableau VI*, on note que les lésions histologiques paraissent moins sévères chez certains malades qui ont bénéficié d'une longue période de régime sans gluten.

Deux enfants (*cas n^os 6* et *12*), chez lesquels le diagnostic de maladie cœliaque avait été établi de façon formelle, avaient une

* Récemment, nous avons effectué une seconde biopsie après trois mois de régime sans gluten chez deux enfants (*obs. n^os 9* et *13*). Dans les deux cas, nous avons noté une amélioration incontestable de l'aspect histologique.

muqueuse histologiquement normale. Ces deux malades étaient au régime sans gluten strict depuis respectivement quinze et neuf mois.

Dans deux autres cas (*cas n*^{os} *7* et *8*), traités respectivement pendant sept et cinq mois, nous avons trouvé des lésions histologiques modérées, voire discrètes, et d'interprétation délicate.

La constatation d'une muqueuse normale ou peu altérée dans les maladies cœliaques traitées suggère une réparation totale ou partielle des lésions intestinales après la suppression du gluten de l'alimentation.

Anderson [1], dans 11 cas étudiés avant et après des périodes plus ou moins longues de traitement, a observé les résultats suivants : 5 réparations complètes de la muqueuse, 4 réparations partielles mais encore remarquables, 2 améliorations légères.

Récemment, Cameron et coll. [16] ont comparé, chez 9 enfants atteints de maladie cœliaque, l'aspect histologique avant et après régime sans gluten. Ils ont noté une amélioration considérable dans 7 cas.

Tous ces faits sont contraires aux thèses de Rubin et coll. [53] et de Shiner et Doniach [63], selon lesquelles les lésions histologiques seraient primitives et irréversibles.

Rubin et coll. [53] admettent cependant que leur expérience est insuffisante et que l'institution d'un régime sans gluten chez deux enfants fut suivie d'une amélioration histologique incontestable.

Plus récemment, Rubin [54] montra que la muqueuse de l'iléon pouvait être normale chez les adultes atteints de stéatorrhée idiopathique en rémission, bien que la muqueuse jéjunale fut sévèrement altérée. Cet auteur injecta alors de la farine de blé dans l'intestin distal de ces malades. Ces injections firent apparaître des lésions caractéristiques au niveau de la muqueuse iléale. La suppression du gluten fut suivie d'une disparition progressive de ces anomalies. La même expérience, répétée chez des sujets normaux, n'entraîna aucune modification histologique.

Toutes ces études montrent que les altérations observées dans le duodéno-jéjunum des maladies cœliaques sont en rapport direct avec la présence de gluten dans l'alimentation et sont réversibles totalement ou partiellement chez le jeune enfant après la suppression de l'aliment nocif.

Cette restauration de la muqueuse varie considérablement d'un sujet à l'autre, mais l'épithélium de surface est toujours le premier élément histologique à revenir à la normale [1].

L'interprétation des modifications légères après traitement est difficile et doit tenir compte de l'existence possible de variations dans

la forme et la taille des villosités chez les sujets normaux. Des observations *in vivo* chez l'animal ont révélé en effet que les villosités étaient animées de mouvements incessants de raccourcissement et d'allongement [63].

La réversibilité de la « lésion cœliaque » chez l'enfant survient après un traitement de durée variable. Une réparation totale de la muqueuse a été observée après trois mois seulement de régime, sans gluten, alors que dans d'autres cas, les lésions persistaient après un ou deux ans, voire plusieurs années.

L'un de nos malades (*cas n° 4*), après trente-trois mois de régime sans gluten strict, gardait une muqueuse intestinale sévèrement altérée, en dépit d'une croissance staturo-pondérale normale et d'un coefficient d'absorption des graisses à 93 %. Ce garçon avait cinq ans au moment de la biopsie et était le plus âgé de nos enfants atteints de maladie cœliaque. Nous avons déjà signalé qu'il fût traité tardivement après vingt mois de troubles sévères.

Cette observation s'accorde avec l'hypothèse faite par Anderson [1], selon laquelle seuls les très jeunes enfants réparent leur muqueuse intestinale en quelques mois, alors que les plus âgés réagissent au traitement imparfaitement et de façon plus lente.

Au surplus, on sait que l'étude des sprues idiopathiques de l'adulte a montré une absence totale de modification des lésions histologiques après traitement [53, 63].

Cette irréversibilité apparente des lésions intestinales proximales chez le grand enfant et chez l'adulte n'a pas encore trouvé d'explication satisfaisante. Celles qui sont données habituellement invoquent :

— soit une durée insuffisante du régime sans gluten ;

— soit la constitution d'une lésion irréversible sous l'effet du contact prolongé avec le gluten alimentaire très concentré à ce niveau de l'intestin ;

— soit encore un régime mal suivi.

Anderson [1] insiste à juste titre sur ce dernier point. Il est en effet bien connu des pédiatres qu'il n'est pas aisé d'imposer un régime aussi draconien à des enfants d'âge scolaire. Il est vraisemblable que cette remarque s'applique également aux adultes. Cette restriction alimentaire se heurte en effet à deux obstacles majeurs :

1) la présence de gluten, de façon souvent insoupçonnable, dans de multiples préparations alimentaires du commerce, dans la plupart des friandises et dans de nombreux aliments en conserves ;

2) la longue durée de ce régime qui doit s'étendre sur des années.

Ces raisons expliquent les difficultés rencontrées en pratique pour le faire respecter scrupuleusement.

La date du retour à un régime normal pose d'ailleurs un problème auquel il n'est pas encore possible d'apporter de solution définitive.

Sheldon [62] a rapporté que 75 % des enfants continuaient à grandir convenablement lors du retour à un régime normal après au moins un an de suppression du gluten. Mais ces faits n'ont pas été retrouvés par d'autres auteurs [16].

Pour Frazer [31], il existerait deux formes d'intolérance au gluten, l'une permanente qui serait liée à un déficit enzymatique constitutionnel et nécessiterait un traitement de durée illimitée ; l'autre secondaire et transitoire qui pourrait survenir dans des circonstances pathologiques variées, lésant l'épithélium intestinal (obstruction chronique, infections subaiguës, etc.).

En réalité, dans les maladies cœliaques authentiques, la suppression prolongée du gluten entraîne certes une rémission clinique et biologique, voire histologique, mais l'intolérance au gluten persiste. En effet, le retour à un régime normal fait réapparaître la lésion intestinale et l'accentue progressivement, même si le tableau clinique en est peu affecté [43].

Dans l'état actuel de nos connaissances, il apparaît donc important de maintenir un régime sans gluten prolongé, voire indéfini. Mais il va de soi qu'une telle prescription ne peut être imposée sans un diagnostic formel de maladie cœliaque, basé notamment sur la biopsie intestinale.

Un dernier point qui reste encore mal connu concerne la physiopathologie du trouble d'absorption.

La discordance surprenante entre la persistance des lésions histologiques et la disparition de la malabsorption chez certains malades en « rémission », suggère que la réduction de la surface épithéliale absorbante n'explique pas totalement le défaut d'absorption [53].

Pour certains auteurs [57], la malabsorption est peut-être plus étroitement liée à l'étendue du jéjunum ou de l'iléon atteint, qu'au degré des altérations histologiques.

Une autre explication proposée par Zetterqvist et Hendrix [80] invoque la régénération de la bordure en brosse avec réapparition des microvillosités après traitement. Mais ces observations au microscope électronique sont justement critiquées par Rubin et collaborateurs [53]. Il paraît en effet imprudent d'affirmer la réversibilité de structures inapparentes au microscope optique. Les risques d'erreurs sont ici majeurs en raison des difficultés de localisation et d'orientation, accrues par les dimensions extrêmement réduites du matériel histologique et le très fort grossissement utilisé. En outre,

la coexistence sur une même coupe de cellules relativement bien conservées et d'éléments d'aspect nécrotique ne permet pas d'attacher quelque importance à des différences constatées d'un examen à l'autre.

D'autres auteurs [45] considèrent que le défaut d'absorption est dû, non seulement à la réduction visible de la surface épithéliale, mais aussi à une désorganisation cyto-chimique et enzymatique des cellules absorbantes spécialement dans leur fonction de transport.

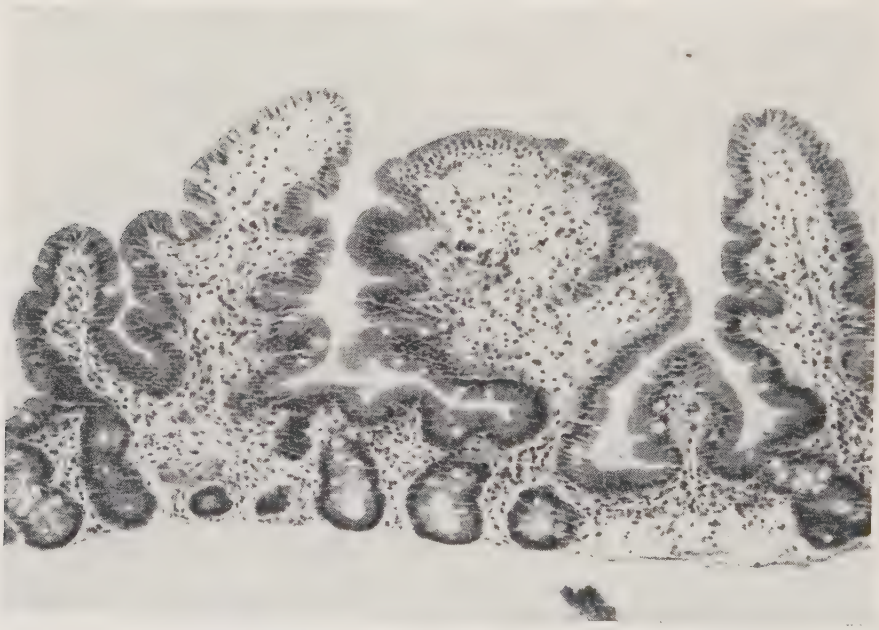


FIGURE 15 : Seconde biopsie du même malade (*obs. n° 16*) après 2 mois de régime sans saccharose (G × 70)

Enfin, il est bien connu qu'une longue portion de l'intestin grêle peut être enlevée chirurgicalement sans altérer la capacité d'absorption [1].

Toutes ces considérations suggèrent que le mécanisme de la malabsorption n'est pas simple et qu'il fait intervenir probablement plusieurs facteurs, parmi lesquels la réduction de la surface épithéliale des villosités est sans doute l'élément essentiel.

V. — PATHOGÉNIE DE LA LÉSION HISTOLOGIQUE

Le mécanisme de l'action nocive du gluten a suscité de nombreuses théories. Les deux principales sont les suivantes :

1) Théorie du peptide toxique, libéré par la digestion incomplète du gluten, et riche en glutamine et en proline [76, 30].

2) Théorie allergique, soutenue par Berger [9]. Cet auteur a mis en évidence dans la maladie cœliaque des réactions immunologiques particulières. Leur interprétation est en fait délicate. Il est difficile de dire, en effet, s'il s'agit d'une allergie primaire ou d'un phénomène secondaire chez un individu dont la barrière intestinale altérée laisse passer des substances incomplètement dégradées [30].

Quant à la carence en acide folique et en vitamine B12, qui peut dans certaines circonstances déterminer une atrophie villeuse réversible [63], elle n'a été observée que chez l'adulte et notamment dans certaines stéatorrhées après gastrectomie et dans les sprues tropicales.

Le problème même de la nature de la lésion n'est pas clairement élucidé. Résulte-t-elle d'une destruction accélérée des cellules épithéliales des villosités, ou bien d'un défaut de renouvellement de ces cellules ?

Shiner et Doniach [63] pensent que le taux accru des mitoses de la zone germinative des cryptes est en faveur de la première de ces hypothèses.

VI. — MÉCANISME GÉNÉTIQUE

La réversibilité de la « lésion histologique » indique qu'elle n'est pas l'anomalie primaire, mais qu'elle est probablement une manifestation secondaire de « quelque erreur innée du métabolisme ».

En outre, il existe une certaine concentration familiale des cas d'intolérance au gluten, et 4 cas de maladie cœliaque chez des jumeaux vrais ont été rapportés dans la littérature [53]. Mais le mécanisme génétique n'est pas encore connu avec exactitude. Si l'hypothèse d'un déficit enzymatique constitutionnel est exacte, on peut penser que la maladie cœliaque dépend d'un gène mendélien unique à manifestation irrégulière et fortement influencée par le milieu [33].

Les deux autres « syndromes de malabsorption » que nous rapportons dans cette étude et dont les biopsies intestinales montraient des anomalies particulières sont également des exemples « d'erreur innée du métabolisme ».

L'absence congénitale de bêta-lipoprotéines paraît déterminée par un gène qui se manifeste à l'état homozygote (récessif autosomique) [40].

Le mécanisme de transmission héréditaire de la déficience en invertase n'est pas encore connu avec certitude. Elle se transmet vraisemblablement comme un caractère récessif autosomique.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

L'enfant Natacha G... est née le 8 février 1958. La grossesse a été normale. Accouchement à terme par césarienne. Poids de naissance : 3,700 kg. Elle a été nourrie au lait demi-écrémé jusqu'à l'âge de quatre mois.

Son père, né en 1933, et sa mère, née en 1938, sont bien portants et n'ont aucun lien de consanguinité.

La première hospitalisation date du 25 mai 1958, à l'âge de trois mois et demi, à l'occasion d'une diarrhée profuse avec déshydratation importante et chute de poids de 500 g. *La première bouillie* est introduite dans son alimentation lors de cette hospitalisation.

De juin à décembre 1958, l'enfant se porte bien, mais les épisodes diarrhéiques sont fréquents (une fois par mois).

En janvier 1959, à l'âge de onze mois, elle pèse 8,500 kg. A partir de cette date, la courbe de poids devient stationnaire.

En avril 1959, les selles sont abondantes, nombreuses et fétides. En mai, l'état général s'altère, avec perte de poids, vomissements.

Le 16 mai 1959, elle est hospitalisée à la Clinique de Génétique Médicale, à l'âge de quinze mois.

Examen clinique :

Elle pèse alors 7,300 kg et mesure 75 cm. Elle est hypotrophique et légèrement déshydratée. Le pannicule adipeux est presque inexistant. L'abdomen est très ballonné. Les selles sont abondantes : 100 à 350 g par vingt-quatre heures, fétides.

Examens complémentaires :

Les radiographies du squelette montrent une trame osseuse claire sans signe de rachitisme.

La calcémie est à 94 mg ‰. La phosphorémie à 45 mg ‰. Les phosphatases alcalines à 2,5 unités Bodansky.

Les protides sanguins à 55 g ‰.

Les lipides à 6 g ‰.

Le cholestérol total à 1,50 g ‰.

L'ionogramme est normal.

La courbe d'hyperglycémie alimentaire est très plate : glycémie à jeun : 1 g. Flèche d'hyperglycémie : 1,20 g après deux heures.

L'épreuve de West montre une montée lente de la courbe d'amino-acidémie.

L'épreuve d'iodurie au lipiodol est très perturbée : absence d'iode dans tous les échantillons.

L'activité trypsique des selles est normale.

Le taux des acides gras et des graisses neutres est sensiblement normal. La digestion des graisses est un peu insuffisante (Docteur Goiffon).

Les radiographies du grêle sont anormales : fragmentation, dilution de la baryte, distension légère du côlon.

Le taux du chlore dans la sueur est normal : 20 mEq par litre.

Evolution :

Le 28 mai 1959, l'enfant est mise au régime sans gluten et sans lait. La courbe de poids est très irrégulière, avec des variations quotidiennes de 600 g.

Le poids des selles diminue peu à peu aux environs de 100 g par vingt-quatre heures.

Le 6 juillet, on ajoute 200 g de lait entier à son régime. La courbe de poids devient alors régulièrement ascendante pour atteindre 10,100 kg le 15 septembre.

Elle quitte le Service le 3 octobre 1959, pesant 10,100 kg (+ 3,3 kg en quatre mois) et mesurant 79 cm (+ 4 cm).

D'octobre 1959 à février 1960, elle est suivie régulièrement à la consultation. La croissance staturo-pondérale est strictement normale. L'enfant mange avec appétit. Les selles sont apparemment normales.

Le 23 février 1960, l'enfant est réhospitalisée.

A trois ans, elle demesure 97 cm (— 5 %) et pèse 17 kg (+ 15 %).

Elle est au régime sans gluten depuis le 28 mai 1959.

L'examen clinique est normal. L'abdomen n'est pas augmenté de volume ; les selles sont normales.

Examens complémentaires :

— Hémogramme normal.

— Protides : 71 g ‰. Lipides : 7 g ‰.

— Cholestérol : 1,50 g ‰.

— Hyperglycémie alimentaire normale :

  — à jeun : 0,85 g ;

  — flèche d'hyperglycémie : 1,56 g après une heure.

— Radiographies du grêle : colonne barytée légèrement fragmentée et diluée.

— Lipides dans les selles : 5,50 et 1,87 g par vingt-quatre heures et coefficient d'absorption respectivement 87 et 97 % sur deux périodes de six jours chacune.

Elle quitte le Service le 22 mars 1961. Elle est remise au régime normal avec gluten.

Le 4 mai 1961 : poids, 17 kg ; taille, 99 cm.

Elle a fait deux angines. L'appétit est diminué. Elle a une selle par jour, d'aspect normal. L'abdomen est un peu ballonné et tendu. Bon aspect général.

Le 21 septembre 1961, elle est à nouveau hospitalisée.

Poids : 16 kg (a perdu 1 kg). Taille : 1,01 m.

Elle n'a pas bon appétit. Elle mange purée, pâtes, biscuits, bonbons, mais refuse pain et bouillie.

Les selles sont plus abondantes (110-150 g par vingt-quatre heures).

L'abdomen est un peu ballonné.

Examens complémentaires :

— Lipides dans les selles par vingt-quatre heures : 2,92 g, 4,05 g, 6,93 g, 5,57 g, et coefficients d'absorption respectifs : 93, 92, 87 et 88 % pour quatre périodes de six jours chacune.

— Test au d-xylose : 12,4 % (avec une dose de 25 g pour 1,73 m^2).

— Radiographies du grêle : dilution de la baryte très importante. Epaississement des plis muqueux ; fragmentation. Regroupement dans l'iléon terminal normal avec muqueuse normale à ce niveau.

— Hyperglycémie alimentaire : courbe plate :

— à jeun : 0,40 g ;

— flèche : 0,82 g après 1 h 30.

— *Conclusion :* maladie cœliaque traitée avec succès pendant deux ans par le régime sans gluten. Rechute clinique et biologique six mois après la réintroduction du gluten dans l'alimentation.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la jonction duodéno-jéjunale le 27 septembre 1961.

L'examen histologique de cette muqueuse montre des lésions sévères :

1) Les villosités sont absentes. Il existe quelques replis muqueux rudimentaires très courts (moins de 150 μ de hauteur), très larges (plus de 250 μ de largeur) et très « plats ».

2) La zone des glandes de Lieberkühn est épaissie et mesure 430 μ en moyenne.

3) Les cellules épithéliales superficielles sont aplaties (hauteur moyenne : 20 μ). Leurs noyaux sont irrégulièrement ordonnés, pâles et mal colorés. Leur cytoplasme est clair et par endroits vacuolisé.

4) L'équilibre entre les cellules épithéliales et les cellules caliciformes est conservé.

5) Le chorion ne présente pas d'infiltration cellulaire anormale.

Conclusion : atrophie villeuse subtotale.

OBSERVATION N° 2

L'enfant Pascal J... est né le 18 décembre 1959 au terme d'une grossesse normale. Poids de naissance : 3,700 kg. Son père, né le 12 octobre 1929, et sa mère, née le 28 février 1934, sont bien portants. Pas de consanguinité.

De la naissance jusqu'à l'âge de un mois, l'enfant a été nourri avec un lait dont la mère ne peut préciser le nom.

De un mois à trois mois, il reçoit 6 × 140 g de Pélargon. Sa croissance est normale.

A trois mois, il pèse 4,700 kg et mesure 58,5 cm.

Il n'a aucun trouble digestif.

De trois mois (mars 1960) à cinq mois et demi (4 juin 1960), il est nourri au Pélargon (6 × 150). Il continue à grandir mais cesse de prendre du poids. Une anorexie, des vomissements et une diarrhée apparaissent.

Il est hospitalisé dans le Service le 4 juin 1960.

Examen clinique :

Il s'agit d'un enfant pâle, hypotrophique, pesant 4,900 kg (— 25 %), mesurant 63 cm (— 4 %), dont l'état général est altéré.

L'abdomen est volumineux. Le foie et la rate sont normaux. Il n'y a pas de signes cliniques de rachitisme. Le développement psycho-moteur est normal.

Examens complémentaires :

— Hémogramme : 4.830.000 G.R. V.G. : 0,85. Hb : 80 %. 17.000 leucocytes. P.N. : 65. L. : 32.

— Calcémie : 83 mg ‰. Phosphorémie : 63 mg ‰. Phosphatases alcalines : 12 unités King-Armstrong.

— Hyperglycémie alimentaire :
  — à jeun : 1,09 g ;
  — flèche : 1,44 après deux heures.

— Le taux du chlore dans la sueur est normal à 30 mEq ‰.

— Iodurie provoquée : épreuve légèrement altérée.

— Radiographies du grêle : baryte fragmentée, partiellement diluée dans les anses dilatées.

Conclusion : diarrhée avec hypotrophie. Aspect clinique évoquant une maladie cœliaque. Epreuves fonctionnelles intestinales perturbées.

L'enfant est mis au régime sans gluten le 27 juin 1960. Régime très strict comprenant : deux crèmes de riz + une purée de légumes Jacquemaire avec viande + deux repas de bananes.

Il pèse alors 6 kg (— 8 %) et mesure 63 cm (— 9 %) à l'âge de sept mois.

Evolution :

Du 27 juillet 1960 (sept mois) au 27 août 1961 (vingt mois), l'enfant a été laissé au même régime (riz, bananes et légumes). Il a grossi de 3,800 kg et a grandi de 15,5 cm. Les selles sont progressivement devenues normales.

Il est réhospitalisé dans le Service le 28 août 1961, à l'occasion d'une paralysie faciale droite. Il est remis à un régime avec gluten. Il pèse 9,860 kg (— 3 %), mesure 78,5 cm (+ 3 %); son état général est excellent; le pannicule adipeux est normal.

L'abdomen est souple, normal, non augmenté de volume. Le foie et la rate sont normaux. Il n'y a pas de signes cliniques de rachitisme.

Examen du système nerveux : paralysie faciale droite périphérique, isolée.

Développement psycho-moteur normal.

Examens complémentaires :

— Hémogramme : 4.720.000 G.R. Hb : 15,4 g. 9.000 leucocytes. P.N. : 36. L. : 59.

— Protides totaux : 66 g‰ :
  — albumine : 48 g‰ ;
  — globuline : 18 g‰ ; A/G = 2,5.

— Electrophorèse normale.

— Lipides totaux : 6,35 g‰.

— Cholestérol total : 1,95 g‰.

— Calcémie : 100 mg‰. Phosphorémie : 52. Phosphatases alcalines : 37 unités Bodansky.

— Hyperglycémie alimentaire :
  — à jeun : 0,66 g ;
  — flèche : 1,50 après trente minutes.

— Test au d-xylose :
  — avec une dose de 5 g pour 1,73 m^2 : 35 % ;
  — avec une dose de 25 g pour 1,73 m^2 : 25 %.

— Radiographies du grêle : pas d'anomalie de la muqueuse mais retard du transit iléal.

— Les selles sont normales, pèsent de 50 à 100 g par vingt-quatre heures ; la coproculture est négative.

— Le poids des lipides dans les selles est de 2,29 g, 2,40 g et 2,50 g par vingt-quatre heures avec un coefficient d'absorption de 92 % pour trois périodes de six jours chacune.

— *Conclusion* : enfant présentant un excellent état général sans aucun trouble digestif en dépit d'un régime comportant du gluten depuis son hospitalisation. Les selles sont d'aspect normal (60-100 mg par vingt-quatre heures). Les épreuves fonctionnelles intestinales sont normales. Le coefficient d'absorption des graisses à la limite inférieure de la normale : 92 %.

Devant les résultats des examens, on serait tenté de penser que le diagnostic de maladie cœliaque porté en juin 1960 était erroné. Toutefois, la sévérité du régime privé de gluten qui fut respecté scrupuleusement pendant une longue période, ne permet pas de conclure formellement.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la troisième portion du duodénum le 3 octobre 1961. L'étude de cette biopsie permet de reconnaître :

1) Une muqueuse largement pourvue de villosités dont les dimensions moyennes (hauteur : 350 μ et largeur : 100 μ) sont dans les limites de la normale.

2) L'épaisseur de la zone des cryptes de Lieberkühn est normale à 170 μ en moyenne.

3) Les cellules épithéliales sont hautes (moyenne : 33 μ) et d'aspect histologique normal.

4) L'équilibre entre les cellules mucipares et les cellules à bordure en brosse est respecté.

5) Le chorion de la muqueuse ne présente aucune altération.

Conclusion : muqueuse dans les limites de la normale.

OBSERVATION N° 3

L'enfant Michel G... est né le 27 octobre 1959, au terme d'une grossesse normale, de parents bien portants, non consanguins.

Nourri au sein de la naissance à l'âge de trois semaines.

De trois semaines à cinq mois, il reçoit une alimentation mixte : lait de vache + Guigoz.

A cinq mois, il pèse 7 kg. Il reçoit alors sa première bouillie.

A dix mois (août 1960), il pèse 10 kg. Il n'a aucun trouble digestif depuis la naissance. Cependant, à l'occasion d'une otite, l'enfant a pendant une quinzaine de jours 5 à 6 selles par jour, molles et abondantes.

Depuis l'âge de dix mois, il est à quatre repas variés.

En mai 1961, à l'âge de dix-huit mois, les troubles digestifs reprennent : les selles sont de nouveau fréquentes, abondantes, molles et fétides ; il existe une anorexie et l'enfant vomit.

En juillet 1961, à l'âge de vingt mois, l'enfant est hospitalisé au Centre Hélio-Marin de Banyuls. Il pèse 9,080 kg (— 9 %) et mesure 76 cm (— 9 %). L'hypotrophie est manifeste : l'abdomen est augmenté de volume. Les selles sont toujours anormales. Toutefois, après une amélioration passagère, on note une nouvelle rechute le 17 août.

Le 22 août 1961, il est transféré à la Clinique de Génétique Médicale.

Examen clinique :

— Poids : 8,200 kg (— 17 %). Taille : 76 cm (— 10 %).

— Enfant pâle, amaigri, fatigué, légèrement déshydraté. La peau est sèche et se laisse facilement plisser. Le pannicule adipeux a complètement disparu au niveau des fesses et des avant-bras ; il persiste au niveau des joues et des bras. Les cheveux sont abondants, fins et décolorés.

— L'abdomen est tendu, ballonné, météorisé. Le foie et la rate sont normaux.

— Il n'y a pas de signes cliniques de rachitisme.

— Le développement psycho-moteur est normal, mais l'enfant est triste et abattu.

Examens complémentaires :

— Radiographies du squelette : ostéoporose importante sans signe de rachitisme.

— Hémogramme : 4.700.000 G.R. Hb : 11,70 g. 11.400 G.B. P.L. : 40. L. : 56.

— Tests de coagulation normaux.

— Protides totaux : 65 g ‰ :
  — albumine : 42 g ‰ ;
  — globuline : 23 g ‰. Rapport = 1,8.

— Electrophorèse normale.

— Lipides totaux : 6,5 g ‰.

— Cholestérol total : 1,50 g ‰ :
  — estérifié : 1,17 g ; rapport : 0,71.

— Calcémie : 80 mg ‰. Phosphorémie : 29 mg ‰. Phosphatases : 7 unités King-Armstrong.

— Hyperglycémie alimentaire :
  — à jeun : 0,88 ;
  — flèche : 1,15 après 1 h 30.

— Hyperglycémie intra-veineuse normale.

— Radiographies du grêle : anses jéjunales dilatées et hypotoniques, sans image de dilution ni de fragmentation à ce niveau. Au niveau de l'iléon, fragmentation avec aspect de dessiccation de la baryte.

— Les selles sont abondantes ; elles pèsent de 110 à 200 g par vingt-quatre heures. La stéatorrhée est importante, atteignant au cours de deux périodes de bilan de six jours chacune 10,74 g et 6,79 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption respectivement de 68 et 77 %.

En conclusion, il s'agit d'un enfant âgé de vingt-deux mois, hypotrophique, avec gros ventre, selles abondantes, grosse stéatorrhée avec abaissement du coefficient d'absorption, épreuves fonctionnelles intestinales anormales, courbe d'hyperglycémie plate, transit du grêle perturbé. L'enfant est mis au régime sans gluten le 16 septembre 1961.

Evolution :

Le 16 octobre 1960, soit un mois plus tard, l'état de l'enfant s'est transformé. Le volume des selles a diminué. Il mange avec appétit. Il a grossi de 800 g.

La courbe d'hyperglycémie alimentaire est encore plate :
  — à jeun : 0.92 :
  — flèche : 1,06 après une heure.

Le test au d-xylose est pratiquement normal :

— avec une dose de 5 g pour 1,73 m^2 : 26,5 % ;

— avec une dose de 25 g pour 1,73 m^2 : 22,5 %.

Les radiographies du grêle montrent la persistance d'une dilution jéjunale avec hypersécrétion de mucus. La baryte reste fragmentée dans l'iléon.

Le poids des selles est tombé à 50-100 g par vingt-quatre heures. La stéatorrhée a beaucoup diminué : entre 2,53 et 3,92 par vingt-quatre heures, avec un coefficient normal à 87-93 %.

On décide de remettre l'enfant au régime normal avec gluten le 16 octobre 1961.

Du 16 au 21 octobre, l'état de l'enfant n'est pas modifié.

Le 22 octobre, il a 1.370 g de selles dans la journée ; le 23 octobre : 860 g par vingt-quatre heures. Il perd 600 g en trois jours. La stéatorrhée s'élève à 12,52 g par vingt-quatre heures et le coefficient d'absorption s'abaisse à 50 %.

Ainsi, une rechute sévère est survenue huit jours après la réintroduction du gluten dans l'alimentation.

L'enfant est alors remis au régime sans gluten.

L'évolution ensuite est satisfaisante :

Le poids des selles revient aux environs de 70-80 g par vingt-quatre heures : la stéatorrhée à 3,50 g par vingt-quatre heures ; le coefficient d'absorption des graisses à 88 %.

Deux tests au d-xylose avec une dose de 5 g pour 1,73 m^2 sont à 31 % et 18 %.

Protides totaux : 75 g ‰.

Lipides totaux : 6,8 g ‰ ;

Cholestérol total : 1,50 g ‰.

Calcémie : 98 mg ‰.

Phosphorémie : 51 mg ‰.

Le 14 décembre 1961, l'enfant quitte le Service. Il pèse 10,500 kg et mesure 80 cm. Il a grossi de 2 kg et grandi de 4 cm en trois mois de régime sans gluten. Les examens complémentaires sont normaux. Les radiographies du squelette sont très améliorées.

— *Conclusion :* maladie cœliaque. Bonne réponse au régime sans gluten.

Examen histologique :

Première biopsie le 16 octobre 1961 : muqueuse de la deuxième portion du duodénum.

Seconde biopsie le 7 novembre 1961 : muqueuse de la quatrième portion du duodénum.

Sur les deux fragments de muqueuse, obtenus à trois semaines d'intervalle, l'aspect histologique est le même.

1) Aucune villosité franche n'est apparente. Certains moignons rudimentaires accolés les uns aux autres, larges, à extrémité arrondie et épaissie, donnent à cette muqueuse une allure très « plate ».

Leurs dimensions moyennes sont les suivantes : hauteur : 190 μ; largeur : 170 μ.

2) L'épaisseur de la zone des cryptes de Lieberkühn est franchement augmentée à 340 μ en moyenne.

3) Les cellules épithéliales bordantes sont aplaties avec une hauteur moyenne de 25 μ. Leurs noyaux ont une répartition désordonnée, irrégulière, et sont mal colorés. La bordure en brosse est cependant bien conservée.

4) L'équilibre entre ces cellules et les cellules caliciformes est respecté.

5) Le chorion de la muqueuse est très riche en cellules histiocytaires et inflammatoires.

Il faut noter que certaines zones de la muqueuse ont été coupées obliquement et que cet artéfact tend à accentuer les altérations histologiques.

L'interprétation des coupes s'est limitée aux zones sectionnées dans un plan convenable.

Conclusion : atrophie villeuse partielle (de type sévère).

OBSERVATION N° 4

L'enfant Etienne G... est né le 9 septembre 1956, de parents bien portants, non consanguins. Il est le dixième d'une fratrie de douze. Il est né à terme après un accouchement normal.

Il a été nourri jusqu'à l'âge de cinq mois par du lait concentré Mont-Blanc.

Vers l'âge de cinq mois, il reçoit sa première bouillie de farine lactée.

Vers huit mois, l'alimentation comporte du pain, des pâtes.

C'est vers cette époque que les premiers troubles apparaissent : vomissements puis diarrhée, avec anorexie et perte de poids.

Un répit survient pendant quelques mois. Puis les troubles réapparaissent. Les vomissements sont alors abondants et entraînent une perte de poids de 1 kg en quinze jours.

L'enfant est alors hospitalisé à la Clinique de Génétique Médicale le 13 juin 1958.

Examen clinique :

A l'âge de vingt et un mois, il pèse 8,740 kg, soit 14 % au-dessous du poids normal et mesure 76,5 cm (— 8 %).

Il est hypotrophique, hypotonique ; le pannicule adipeux est absent. Il ne marche pas et ne se tient pas debout. Par ailleurs, le développement psycho-moteur est normal.

Le reste de l'examen est négatif en dehors d'un hypospadias.

Examens complémentaires :

Les selles sont abondantes, fétides, pesant 295-150 g par vingt-quatre heures, contenant des graisses neutres (±), des acides gras et des savons (±), de la trypsine en quantité normale (++).

La glycémie est à 0,82 g‰.

L'ionogramme est normal.

Protides totaux : 70 g‰.

Lipides totaux : 7,5 g‰.

Cholestérol total : 1,95 g‰ ; estérifié : 0,88 g‰ ; rapport = 0,46.

Hémogramme : 4.740.000 G.R. Hb : 75 %. 8.400 G.B. P.N. : 48. E. : 3. L. : 48.

Transit gastro-duodénal et urographie I.V. : normaux.

Radiographies du squelette normales.

L'ensemble des examens ne permettant pas de conclure, l'enfant sort du Service le 28 juin 1958 et l'on demande aux parents de le ramener trois mois plus tard pour apprécier son développement staturo-pondéral.

Le 27 décembre 1958, l'enfant est hospitalisé pour la seconde fois à l'âge de vingt-sept mois et demi.

Depuis son séjour précédent, les troubles digestifs ont persisté : vomissements, selles abondantes, perte de poids.

L'examen clinique montre à ce moment un enfant très hypotrophique, pesant 7,200 kg (— 36 %) et mesurant 79,5 cm (— 11 %).

Il est pâle, les yeux cernés et excavés ; le pannicule adipeux est inexistant. La déshydratation est nette.

L'abdomen est volumineux. Les selles sont abondantes, fétides, liquides, blanches et granuleuses. Le foie et la rate sont normaux.

Le diagnostic de maladie cœliaque est alors évoqué.

Examens complémentaires :

— Lipides totaux : diminués à 4 g‰.

— Cholestérol total : 1 g‰.

— Protides totaux : 58 g‰.

— Ionogramme qui montre une légère hypertonie plasmatique.

— Coproculture négative.

— Epreuves d'iodurie provoquée au lipiodol et aux savons iodés : pas ou peu d'iode éliminée.

— Hyperglycémie alimentaire : courbe très plate :
  — à jeun : 0,46 ;
  — flèche : 0,64 (à la deuxième heure).

— Radiographies du grêle : retard du transit, fragmentation de la baryte.

L'enfant est mis à un régime sans gluten le 10 janvier 1959.

Evolution :

L'évolution dès lors montre une amélioration spectaculaire.

La courbe de poids s'élève progressivement, atteignant 9,500 kg après un mois, 10,800 kg après deux mois, 12 kg après quatre mois. La taille atteint, en quatre mois, 83 cm (au lieu de 76,5 cm).

Parallèlement, les selles redeviennent normales ; l'état général se répare et les examens complémentaires confirment la rémission clinique.

L'épreuve au lipiodol montre une bonne élimination d'iode dans les urines (+++) dans 5 échantillons.

La glycémie est à 0,88.

Les lipides à 6 g ‰.

Le cholestérol total à 1,30 g ‰.

Les protides totaux à 72 g ‰.

La phosphorémie à 50 mg, au lieu de 26 mg.

L'hyperglycémie alimentaire :

— à jeun : 1,13 ;

— flèche : 1,56 après 1 h 30.

Le taux du chlore dans la sueur : 15 mEq ‰.

Le 25 mai 1959, l'enfant sort avec un régime dépourvu de gluten.

Jusqu'en octobre 1961, il sera revu trois fois à la consultation, le régime sans gluten étant poursuivi scrupuleusement.

La première, le 17 septembre 1959 : l'enfant va bien, pèse 14,300 kg, mesure 88 cm. L'état de l'enfant est transformé.

La seconde fois, le 19 mai 1960, à l'âge de trois ans et demi. Il pèse 16,700 kg, mesure 95 cm. L'état général est excellent.

La troisième fois, le 2 mars 1961 : il va bien, pèse 18,250 kg, mesure 1,02 m.

Le 25 octobre 1961, l'enfant est hospitalisé pour la troisième fois de façon systématique pour nouveau bilan.

Examen clinique :

Poids : 19,200 kg. Taille : 1,04 m.

L'état général est bon.

L'examen entièrement normal, notamment l'abdomen et les selles. Leur poids par vingt-quatre heures est environ de 100 à 200 g.

Examens complémentaires :

— L'hémogramme montre : 5.000.000 de G.R. Hb : 90 %. 4.600 G.B. P.N. : 60. E. : 3. B. : 3. L. : 31.

— Ionogramme normal.

— Calcémie : 98 mg ‰. Phosphorémie : 34 mg ‰. Phosphatases : 3,1 unités Bodansky.

— Lipides : 6 g ‰.

— Electrophorèse des protides : normale.

— Test au d-xylose :

— pour une dose de 25 g pour 1,73 m^2 : 25 % ;

— pour une dose de 5 g pour 1,73 m^2 : 31 %.

— Tests de coagulation : normaux.
— Protides totaux : 71 g‰ :
  — S.A. : 47 ;
  — S.G. : 24. Rapport = 1.9.
— Fer sérique : 110 γ p. 100 ml.
— Chromatographie des acides aminés urinaires : normale.
— Hyperglycémie provoquée :
  — *per os :* à jeun : 0,78 ; flèche : 1,12 après 1 h 30 ;
  — I.V. : normale.
— Radiographies du grêle : montrent un retard simple sans autre anomalie fonctionnelle ou organique.
— Le taux des lipides dans les selles est de 2,24 g et 2,50 g par vingt-quatre heures. Le coefficient d'absorption étant respectivement de 94 et de 93 % pour deux périodes de six jours chacune.
— L'épreuve au lipiodol montre une iodurie importante (+++) dans plusieurs échantillons.

— *Conclusion :* maladie cœliaque en rémission clinique et biologique traitée depuis trois ans par le régime sans gluten.

Examen histologique :

— Première biopsie le 7 novembre 1961 : muqueuse de la troisième portion du duodénum.

— Seconde biopsie le 28 novembre 1961 : muqueuse de la première anse jéjunale.

Ces deux fragments prélevés à deux niveaux différents de la partie haute de l'intestin grêle, à trois semaines d'intervalle, montrent des lésions identiques :

1) Surface muqueuse plate formée de quelques rares villosités très courtes, élargies, accolées les unes aux autres, souvent fusionnées entre elles. Les dimensions moyennes sont les suivantes : hauteur : 200 μ ; largeur : 280 μ.

2) L'épaisseur moyenne de la zone des cryptes de Lieberkühn est de 450 μ, donc nettement augmentée.

3) Les cellules épithéliales superficielles ont une hauteur légèrement diminuée à 28 μ en moyenne.
L'ordonnance des noyaux est irrégulière.

4) L'équilibre entre les cellules à plateau strié et les cellules caliciformes est respecté.

5) Le chorion de la muqueuse (*lamina propria*) présente une infiltration importante de cellules histiocytaires.

Conclusion : atrophie villeuse partielle, de type sévère.

OBSERVATION N° 5

L'enfant Isabelle G... est née le 15 février 1961, au terme d'une grossesse normale, de parents bien portants, non consanguins. Une sœur née le 17 août 1956 est bien portante.

De la naissance à l'âge de un mois, nourrie au Guigoz demi-écrémé.

De un à trois mois et demi, elle reçoit en plus une cuiller à café de diase ou de rizine. A trois mois et demi, on remplace un biberon de lait par un biberon de bouillon de légumes.

A quatre mois et demi, elle pèse 7,500 kg ; sa croissance a été tout à fait satisfaisante (200 à 250 g par semaine).

Elle n'a eu aucun trouble digestif.

A quatre mois et demi, apparition de vomissements ; elle est alors mise au Vegelact pendant quatre jours, sans qu'il y ait d'amélioration, puis à un régime composé de lait de vache (coupé d'eau), de rizine, de viande, de légumes et de tapioca.

Les vomissements persistent et une diarrhée liquide, glaireuse, fétide, apparaît. Elle cède en vingt-quatre heures à l'administration d'Arobon.

A cinq mois, la mère supprime totalement le lait. Après trois semaines de ce régime, pendant lesquelles les selles ont été abondantes, molles et nombreuses, on réintroduit progressivement le lait. Elle reçoit deux biberons de lait Guigoz avec deux cuillers à café de rizine, de la viande, des légumes et une bouillie à la floraline ou au tapioca.

Au début de septembre 1961, nouvelle diarrhée liquide (sans fièvre). Le biberon de lait de 16 heures est remplacé par un yaourt, de la banane ou des fruits cuits.

Amélioration pendant trois jours, puis nouvelle diarrhée liquide. Le lait est de nouveau complètement supprimé en même temps que les farines.

L'introduction dans le régime d'une biscotte, de pommes de terre, déclenche immédiatement une nouvelle poussée diarrhéique.

Le 12 octobre, l'enfant est hospitalisée à Trousseau (Docteur Graveleau).

Le 18, elle est admise à la Clinique de Génétique Médicale.

Examen clinique :

A l'âge de huit mois, elle pèse 7,900 kg (— 5 %), mesure 70 cm (0 %).

L'aspect clinique n'évoque pas une maladie cœliaque. Il existe une légère pâleur, avec teint « carotte ». Le pannicule adipeux est normal. L'abdomen est normal ainsi que le foie et la rate.

Il n'y a pas d'adénopathie.

Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

Il existe une légère hypotonie au niveau des membres.

Il n'y a pas de signe clinique de rachitisme ; la fontanelle antérieure est presque fermée.

Le développement psycho-moteur est normal.

Examens complémentaires :

— Radiographies du squelette : très légère ostéoporose, pas de rachitisme.

— Hémogramme : 4.090.000. G.R. Hb : 12 g.

— Fer sérique : 45 γ p. 100 ml.

— Tests de coagulation : normaux.

— Protides totaux : 80 g ‰ :
  — S.A. : 54 ;
  — S.G. : 26 ; rapport = 2.

— Electrophorèse : normale.

— Lipides totaux : 4 g ‰.

— Cholestérol total : 1,07 g ‰.

— Calcémie : 100 mg ‰. Phosphorémie : 46 mg. Phosphatases : 10 unités King-Armstrong.

— Hyperglycémie alimentaire :
  — à jeun : 0,95 ;
  — flèche : 1,28 après trente minutes.

— Test au d-xylose :
  — avec 5 g pour 1,73 m^2 : 23 % ;
  — avec 25 g pour 1.73 m^2 : 11 %.

— Iodurie provoquée :
  (+) dans 5 échantillons ;
  (±) dans 4 échantillons.

— Radiographies du grêle : sont morphologiquement et fonctionnellement normales.

— Les selles sont normales. Elles pèsent de 60 à 100 g par vingt-quatre heures. Le taux par vingt-quatre heures des lipides est de 2,20 g et 2,50 g avec un coefficient d'absorption de 87 et 84 % pour deux périodes de six jours.

— *Conclusion :* enfant de huit mois et demi dont le poids est stationnaire depuis quatre mois (8 kg).

Diarrhée à rechutes depuis l'âge de cinq mois.

Bon aspect, pas de dénutrition, pas de trouble digestif actuellement, en dépit d'un régime comportant du gluten.

Epreuves fonctionnelles intestinales anormales :
  — test au d-xylose perturbé ;
  — courbe d'hyperglycémie assez plate ;
  — coefficient d'absorption des graisses diminué.

Le diagnostic de maladie cœliaque est retenu, en dépit de la discordance entre la clinique et les examens paracliniques, et l'enfant est mis au régime sans gluten à partir du 16 décembre 1961.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la troisième portion du duodénum le 11 décembre 1961.

1) Cette biopsie ne montre aucune villosité. Il existe quelques replis muqueux très rares qui mesurent en moyenne 170 μ de hauteur et 180 μ de largeur.

2) L'épaisseur de la zone des cryptes de Lieberkühn est augmentée à 300 μ en moyenne.

3) L'épithélium superficiel paraît très altéré, aplati, avec une hauteur moyenne de 20 μ, formé essentiellement de cellules mucoïdes. Ces cellules sont différentes des cellules caliciformes, car si elles se colorent vigoureusement par l'acide-periodique-Schiff (P.A.S.), elles ne prennent pas la coloration du bleu Alcyan, caractéristique de la présence de mucus normal.

4) Des cellules muco-sécrétantes normales ne sont pas visibles sur ces coupes.

5) Le chorion ne présente pas d'infiltration cellulaire anormale.

Il faut signaler que les coupes n'ont pas été convenablement orientées et que la section légèrement oblique, en exagérant les altérations histologiques, rend l'interprétation difficile et diminue la valeur des mesures effectuées.

Conclusion : atrophie villeuse partielle, type I (lésion sévère) ?

OBSERVATION N° 6

L'enfant Patrick C... est né le 17 novembre 1959, au terme d'une grossesse normale. Il pesait 3,500 kg à la naissance. Ses parents sont bien portants, non consanguins. Il a deux frères qui sont également bien portants.

Il a été nourri au Pélargon jusqu'à l'âge de quatre mois, puis a été mis à quatre repas dont deux bouillies de blédine. Il n'a jamais reçu de vitamine D.

Sa croissance pondérale et son développement psycho-moteur ont été normaux jusqu'à l'âge de six mois. Il pesait alors 6,400 kg. Depuis cette date, l'enfant perd du poids, mange mal, pleure souvent, ne fait plus de progrès. Il faut noter cependant que ses selles sont apparemment normales et qu'il n'y a pas de symptômes fonctionnels anormaux.

Il est hospitalisé le 18 juillet 1960 à la Clinique de Génétique Médicale.

Examen clinique :

A son entrée dans le Service, à l'âge de huit mois et demi, il mesure 64 cm et pèse 5,250 kg. Il est pâle, extrêmement hypotrophique, apathique ; la peau garde le pli et le pannicule adipeux est absent sur le tronc et les membres.

L'abdomen est très volumineux, mais le foie et la rate sont normaux. Le reste de l'examen clinique est négatif, en dehors des signes évidents d'un rachitisme sévère : crânio-tabès, chapelet costal, fontanelle ouverte, bourrelets épiphysaires.

Examens complémentaires :

— La calcémie est à 80 mg ‰. Les phosphatases alcalines à 55 unités King-Armstrong.

— Ionogramme normal.

— Glycémie à jeun : 0,87 g.

— Lipides totaux : 6 g ‰.

— Cholestérol total : 0,83 g ‰.

— La diurèse est de 200 à 300 ml par vingt-quatre heures, avec un pH à 6. Il n'y a pas d'albuminurie, ni de glycosurie. Le culot urinaire est normal.

— Le taux du chlore dans la sueur est normal, à 23 et 11 mEq ‰.

— Hyperglycémie alimentaire. La courbe est plate :

— à jeun : 1 g ;

— flèche : 1,28 après trois heures.

— Iodurie provoquée au lipiodol et aux savons iodés : très perturbée : (+) dans trois échantillons.

— Les radiographies du squelette montrent un grand rachitisme ostéomalacique, avec une fracture spontanée du péroné gauche.

— Les radiographies du grêle sont en faveur d'une insuffisance intestinale fonctionnelle : hypersécrétion et fragmentation de la baryte.

— Il existe une hyperamino-acidurie modérée.

Evolution :

Du 18 au 25 juillet 1960, l'enfant est laissé à un régime normal. Il perd un peu de poids (150 g), vomit une ou deux fois par jour et a des selles molles et abondantes (100-150 g par vingt-quatre heures).

Le 26 juillet 1960, l'enfant est mis à un régime sans gluten. L'amélioration est spectaculaire. Il prend du poids très régulièrement. Il devient gai, vivant, souriant et fait rapidement des progrès. Le poids des selles diminue ; le taux des lipides des selles passe en trois semaines de 5,85 à 1,99 g par vingt-quatre heures et le coefficient d'absorption des graisses de 79 à 94 %.

Le 19 septembre 1960, il pèse 6,850 kg.

— La calcémie est normale.

— Ionogramme sanguin, glycémie : normaux.

— Protides totaux : 71 g ‰.

— Lipides totaux : 8 g ‰.

— Cholestérol total : 1,66 g ‰.

— Hyperglycémie alimentaire :

— à jeun : 1,10 g ;

— flèche : 1,50 g après une heure.

— Les radiographies des membres montrent des signes de réparation du rachitisme (l'enfant ne reçoit pas de vitamine D depuis son entrée dans le Service).

Le 23 octobre 1960, l'enfant pèse 8,250 k ; son état général est excellent. Les selles restent volumineuses, mais sont d'aspect normal.

L'enfant est remis à un régime normal.

Avec ce régime, la croissance pondérale se ralentit et le coefficient d'absorption des graisses passe de 92 à 84 %.

L'enfant quitte le Service le 16 novembre 1960, pesant 8,425 kg, avec un régime sans gluten qui devra être continué sans interruption pendant plusieurs années.

Le 11 décembre 1961, nouvelle hospitalisation pour examens complémentaires.

Enfant en bon état général, âgé de vingt et un mois, apyrétique, pesant 12,300 kg. Les selles sont normales.

Examens complémentaires :

— Calcémie : 102 mg ‰.

— Phosphorémie : 56 mg ‰.

— Phosphatases alcalines : 3,8 unités Bodansky.

— Hémogramme : 4.830.000 G.R. Hb : 13,50 g. 14.400 G.B.

— Radiographies du grêle : sont fonctionnellement normales. Cependant, il existe un épaississement des plis de la muqueuse dans la région initiale du jéjunum. Dilution modérée. Accrochage de la baryte. Fragmentation iléale. Reconcentration terminale.

— Hyperglycémie alimentaire :
  — à jeun : 0,97 g ;
  — flèche : 1,09 g après deux heures.

— Protides totaux : 75 g ‰ :
  — S.A. : 50 ;
  — S.G. : 25 ; rapport = 2.

— Electrophorèse normale.

— Test au d-xylose : avec une dose de 5 g pour 1,73 m^2 : 35 %.

— *Conclusion :* maladie cœliaque en rémission. Depuis quinze mois, au régime sans gluten. Examen clinique normal. Epreuves de traversée intestinale normales. sauf la courbe d'hyperglycémie provoquée.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la troisième portion du duodénum le 14 décembre 1961 :

1) L'étude histologique de cette muqueuse intestinale montre qu'elle est pourvue de villosités assez longues, de largeur normale. Chiffres moyens : longueur : 400 μ; largeur : 100 μ.

2) La zone des glandes de Lieberkühn a 250 μ d'épaisseur en moyenne.

3) Les cellules bordantes sont essentiellement des cellules à bordure en brosse. Leur aspect est normal, ainsi que leur épaisseur (33 μ environ).

4) Le nombre des cellules caliciformes est relativement peu élevé.

5) On ne note pas d'augmentation de la densité cellulaire dans le tissu chorial.

Conclusion : muqueuse sensiblement normale.

OBSERVATION N° 7

L'enfant Pascal H... est né le 3 janvier 1961. La grossesse a été normale. L'accouchement a eu lieu par césarienne. Il pesait 3,650 kg à la naissance. Ses parents sont bien portants et ne sont pas consanguins.

Il a été nourri au lait Alma demi-écrémé jusqu'à l'âge de un mois et demi, puis a reçu une mesure de diase dans ses biberons.

A l'âge de deux mois, à la suite d'une infection rhino-pharyngée, les selles deviennent liquides, verdâtres et nombreuses. Ces troubles digestifs persistent malgré un régime anti-diarrhéique (eau de carottes et Arobon).

L'enfant est alors hospitalisé le 10 mars 1961 à la Clinique de Génétique Médicale.

Examen clinique :

A l'âge de deux mois et une semaine, il pèse 4,500 kg et mesure 58 cm. Il est pâle et amaigri. Il ne vomit pas mais a des selles molles, fréquentes (3 à 5 par jour) et abondantes (100 à 140 g par jour). L'abdomen est un peu augmenté de volume. Le reste de l'examen est négatif.

Examens complémentaires :

— Hémogramme : 4.030.000 G.R. V.G. : 1.

— Culot urinaire normal.

— Coprocultures négatives.

— Hyperglycémie alimentaire : courbe aplatie :

— à jeun : 0,68 g ;

— flèche : 1 g après trente minutes.

— Iodurie provoquée au lipiodol et aux savons iodés très perturbée : (+) dans 2 échantillons seulement.

— Le taux du chlore dans la sueur est normal : 12 mEq ‰.

— Les radiographies du grêle après opacification barytée montrent une importante fragmentation de la baryte qui est diluée. Les anses intestinales sont dilatées.

— Les radiographies des membres ne montrent pas de signes de rachitisme, mais la trame osseuse est très claire.

— La calcémie est à 78 mg % ; la phosphorémie à 46 mg ‰. Les phosphatases alcalines à 52 unités King-Armstrong.

— La chromatographie des acides aminés urinaires montre une hyperaminoacidurie modérée.

Evolution :

Du 10 mars au 17 avril, l'enfant est mis à un régime à base de lait, de carottes (sans gluten). Ses selles sont souvent molles et abondantes. Sa courbe de poids est irrégulière, mais elle est dans l'ensemble stationnaire (4,525 kg le 17 avril).

Du 18 avril au 1er juin, l'enfant est remis à un régime avec gluten (5 × 130 de lait Gallia demi-écrémé + une bouillie). Sa courbe de poids reste très irrégulière, mais ses selles sont moins nombreuses et moins abondantes (50 à 100 g par vingt-quatre heures).

L'abdomen est augmenté de volume et l'hypotrophie devient de plus en plus évidente. La courbe d'hyperglycémie alimentaire est plate (à jeun : 0,70 ; maximum : 0,80 après trente minutes).

Un ionogramme sanguin est normal.

Lipides plasmatiques : 4,96 g ‰.

Fer sérique : 60 γ pour 100 ml.

Le taux des lipides dans les selles est compris entre 2,10 et 3,95 g par vingt-quatre heures. Le coefficient d'absorption des graisses entre 66 et 83 %.

Le 2 juin, à l'âge de cinq mois, il pèse 4,500 kg et mesure 61,5 cm. Il est dans un état cachectique et son abdomen est très volumineux.

On décide alors d'instituer un régime sans gluten et d'augmenter légèrement sa ration calorique (600 calories).

Du 2 au 13 juin, son état est satisfaisant et il grossit de 400 g. Son coefficient d'absorption des graisses est de 81 %.

Du 14 au 26 juin, l'enfant a de nouveau plusieurs selles par jour et il reperd du poids. Les examens de selles mettent en évidence une infection entérale à 55 B5, puis 127 B8.

Du 27 juin au 29 juillet :

La courbe de poids est régulièrement ascendante ; le volume des selles diminue (50 g par vingt-quatre heures) ; le poids des lipides fécaux revient à la normale (0,71 à 1,95 par vingt-quatre heures et le coefficient d'absorption des graisses atteint 96 %.

Le 29 juillet, l'enfant quitte le Service. Il pèse 5,100 kg et mesure 62,5 cm. Il est laissé au régime sans gluten, mais est mis à quatre repas.

Le 6 janvier 1962 : il est réhospitalisé.

Poids : 9,300 kg. Taille : 73 cm.

Très bon état général.

Examens complémentaires :

— Hémogramme : 4.470.000 G.R. Hb : 12 g.

— Protides totaux : 70 g ‰ :

  — S.A. : 46 ;

  — S.G. : 24 ; rapport = 1,9.

— Lipides totaux : 5,2 g ‰.

— Cholestérol total : 1,34 g ‰.

— Test au d-xylose :
  - avec 5 g pour 1,73 m^2 : 15 % ;
  - avec 25 g pour 1,73 m^2 : 5 %.

— Hyperglycémie alimentaire :
  - à jeun : 0,73 ;
  - flèche : 1,25 après trente minutes.

— Hyperglycémie I.V. normale.

— Radiographies du grêle :
  - portion proximale du jéjunum normale ;
  - au niveau du jéjunum distal : apparition d'une hypersécrétion de mucus, qui laisse la baryte fragmentée jusqu'à la fin de l'iléon ;
  - durée du transit : normale.

— Le taux des lipides dans les selles est de 2,77 et 1,47 g par vingt-quatre heures. Le coefficient d'absorption de 85 et de 93 % sur deux périodes de bilan de six jours chacun.

— *Conclusion :* maladie cœliaque en rémission clinique et biologique. Au régime sans gluten depuis huit mois.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la jonction duodéno-jéjunale le 11 janvier 1962. L'étude histologique de cette muqueuse montre :

1) L'existence de villosités très courtes mesurant en moyenne 240 μ de hauteur et 100 μ de largeur.
2) La zone des cryptes de Lieberkühn est d'épaisseur normale (170 μ en moyenne). La hauteur totale de la muqueuse est très diminuée (420 μ) et cette diminution résulte de l'atrophie partielle des villosités, sans hypertrophie associée des glandes sous-jacentes.
3) L'épithélium superficiel paraît normal avec une hauteur moyenne de 28 μ.
4) L'équilibre entre les cellules caliciformes et les cellules à bordure en brosse est parfaitement conservé.
5) Le chorion sous-muqueux présente une densité cellulaire anormale.

Conclusion : atrophie villeuse partielle (lésion modérée).

OBSERVATION N° 8

L'enfant Catherine B... est née à terme le 16 juin 1960. La grossesse a été normale. L'accouchement difficile : circulaire du cordon, enfant cyanosée à la naissance, ranimé pendant un quart d'heure.

Les parents sont bien portants. Pas de consanguinité.

Il existe un frère de sept ans et une sœur de cinq ans, bien portants.

De la naissance à trois mois, elle est nourrie au sein.

De trois à quatre mois, allaitement mixte avec du lait de vache, puis lait de vache seul.

Vers l'âge de cinq mois, elle reçoit sa première bouillie avec une cuillerée à café de Blédine ou de Phosphatine.

Vers sept mois, régime varié (deux bouillies, un potage de légumes, purée, viande ou jambon, lait de vache).

C'est vers l'âge de six mois que sont apparus les premiers symptômes : vomissements, anorexie.

En mai 1961, à l'âge de un an, l'enfant est hospitalisée à Alençon pendant huit jours pour troubles digestifs (anorexie, vomissements) avec perte de poids. Elle pèse alors 6,100 kg.

En juin 1961, elle est hospitalisée à Lisieux pour pneumopathie droite et otite.

En août 1961, elle est adressée dans le Service du Professeur Agrégé THIEFFRY, à l'Hôpital des Enfants-Malades, avec le diagnostic de « myopathie » porté en raison d'une hypotonie importante.

L'examen montre alors chez une enfant de quatorze mois un poids de 6,300 kg (— 25 %), une taille de 70 cm (— 8 %).

L'hypotrophie est évidente avec fonte des masses musculaires et disparition du pannicule adipeux. Les téguments sont plissés à la racine des cuisses et sur la paroi abdominale.

Il n'y a pas de signes de rachitisme.

L'abdomen n'est pas augmenté de volume. Le foie et la rate sont normaux.

Il existe une grosse hypotonie, mais le développement psycho-moteur est normal.

Du 28 août au 25 octobre 1961, elle est mise successivement au régime normal (cinq jours) au régime sans gluten (deux jours), au régime sans lait et sans gluten (neuf jours), au régime sans lait et avec gluten (onze jours), au régime sans gluten et sans lait (un mois).

Pendant ces deux mois, la courbe de poids est irrégulière avec des variations importantes d'un jour à l'autre.

Les examens complémentaires montrent pendant cette période :

— Un taux de chlore normal dans la sueur : 10 mEq ‰.

— Ionogramme : normal.

— Radiographie du grêle : le transit baryté est ralenti (plus de six heures) avec fragmentation jéjuno-iléale et hypertonie iléale.

— Urographie intra-veineuse normale.

Le 24 octobre 1961, l'enfant est transféré à la Clinique de Génétique Médicale.

Examen clinique :

Il pèse 6,100 kg (—27 %), mesure 70 cm (— 9 %).

Il est triste, apathique, ne sourit pas.

Il existe une pâleur cutanéo-muqueuse importante.

Son état de nutrition est très médiocre :

— Le pannicule adipeux est absent.

— La peau est plissée au niveau de l'abdomen et de la racine des cuisses.

— Il existe un léger œdème à la face interne des jambes.

Il n'y a pas de signes cliniques de rachitisme.

L'abdomen n'est pas ballonné ; le foie et la rate sont normaux.

Le développement psycho-moteur est normal.

Examens complémentaires :

Le taux des protides est abaissé :

— protides totaux : 60 g ‰ ;

— sérum-albumine : 33 g ;

— sérum-globuline : 27 g ; rapport = 1,2.

— Cholestérol total : 1,40 g ‰.

— Lipides totaux : 6,4 g ‰.

— Calcémie : 85 mg ‰. Phosphorémie : 56 mg. Phosphatases alcalines : 1,7 unité Bodansky.

— Culot urinaire : présence de nombreux colibacilles et leucocytes. Cette infection urinaire sera traitée par la furadoïne (1 comprimé par jour).

— Coproculture : négative.

— Ionogramme : normal.

— Hémogramme : 3.950.000 G.R. Hb : 12 g %.

— Fer sérique : 55 γ %.

— Il existe un déficit en prothrombine et en proconvertine ; celui-ci est corrigé par l'administration parentérale de 40 mg de vitamine K1.

— Les radiographies du squelettes mettent en évidence une ostéoporose diffuse sans signes de rachitisme.

— La chromatographie des acides aminés urinaires montre une hyperaminoacidurie modérée.

— Epreuves fonctionnelles intestinales :

La courbe d'hyperglycémie alimentaire est plate :

— glycémie à jeun : 0,74 ;

— maximum : 0,86 (après deux heures).

Les tests d'excrétion du d-xylose sont un peu perturbés :

— avec 5 g pour 1,73 m^2 : 17 % ;

— avec 25 g pour 1,73 m^2 : 16 %.

Le poids des selles varie de 60 à 100 g par vingt-quatre heures. L'excrétion des lipides dans les selles est de 1,3 à 2,6 g par vingt-quatre heures et le coefficient d'absorption des graisses de 83 à 91 % (calculé sur quatre périodes de bilan lipidique).

Evolution :

Du 26 octobre au 6 décembre, l'enfant est laissée au régime sans gluten et sans lait. La courbe de poids reste stationnaire.

Du 7 décembre au 9 février, elle est remise à une alimentation lactée, mais reste au régime sans gluten. Le poids des selles ne varie pas. L'excrétion des lipides dans les selles augmente transitoirement, puis revient à la normale (1,3 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption de 94 %).

La croissance staturo-pondérale pendant ces deux mois reprend :

Le poids passe de 6,500 kg (— 27 %) à 8,500 (— 9 %) et la taille de 72 cm (— 9 %) à 74,5 (— 9 %).

La courbe d'hyperglycémie est moins plate :

— à jeun : 0,66 ;

— flèche : 1,10 g après 1 h 30.

Les tests au d-xylose sont redevenus normaux :

— avec 5 g pour 1,73 m^2 : 25 % ;

— avec 25 g pour 1,73 m^2 : 17 %.

L'enfant quitte le Service le 9 février 1962.

— *Conclusion :* maladie cœliaque. Bonne réponse au régime sans gluten.

Examen histologique :

Première biopsie le 28 novembre 1961 : muqueuse de la troisième portion du duodénum.

Seconde biopsie le 16 janvier 1962 : muqueuse de la quatrième portion du duodénum.

Ces deux prélèvements ont été effectués à des niveaux différents du duodénum et à sept semaines d'intervalle, pendant lesquelles l'enfant a été mis à un régime privé de gluten.

Néanmoins, elles montrent des lésions identiques.

1) Des villosités peu élevées, élargies, à extrémité renflée ou aplatie et dont les dimensions moyennes sont les suivantes : 280 μ en hauteur; 200 μ en largeur.

2) L'épaisseur de la zone des cryptes de Lieberkühn est en moyenne de 280 μ.

3) Les cellules à bordure en brosse paraissent histologiquement normales avec une hauteur moyenne de 29 μ.

4) Il existe une activité muco-sécrétoire intense des glandes caliciformes, sans augmentation correspondante de leur nombre relatif.

5) Le chorion n'est le siège d'aucune infiltration anormale.

Conclusion : atrophie villeuse partielle et modérée.

OBSERVATION N° 9

L'enfant Martial C... est né le 25 mars 1961. Il s'agit d'un premier enfant, né à terme après une grossesse normale. Le poids de naissance était de 3,100 kg.

Les parents sont bien portants. Pas de consanguinité.

Il a été nourri au Pélargon jusqu'à l'âge de trois mois ; il n'a eu aucun trouble digestif et sa croissance a été normale pendant cette période.

A trois mois, il pèse 4,600 kg. On introduit des farines dans son alimentation, la croissance pondérale cesse, mais l'appétit est conservé et les selles sont bien moulées.

De quatre à six mois, l'enfant est hospitalisé à l'Hôpital de Neuilly ; son poids reste stationnaire (4,625 kg le 25 septembre).

A sept mois (le 25 octobre 1961), il est hospitalisé à l'Hôpital des Enfants-Malades (Service du Professeur Julien Marie).

Examen clinique :

Il mesure 62 cm (— 9 %) et pèse 4,900 kg (— 23 %). L'hypotrophie est très importante ; le pannicule adipeux a presque disparu ; les membres sont grêles et les fesses sont plissées.

L'abdomen est augmenté de volume, mou et étalé. La peau est sèche, eczémateuse sur les joues.

Il n'y a pas de signes de rachitisme.

Examens complémentaires :

L'examen bactériologique des selles est négatif.

La protidémie est à 75 g ‰.

L'électrophorèse est normale.

Les radiographies du squelette montrent une ostéoporose discrète.

En revanche, les radiographies du grêle mettent en évidence une dilution importante de la baryte et un épaississement des plis de la muqueuse.

Le 30 octobre 1961, l'enfant est mis au régime sans gluten.

Du 30 octobre au 10 novembre, il grossit de 400 g, atteignant 5,150 kg. Le poids des selles diminue à 80-100 g par vingt-quatre heures, au lieu de 150-200 g.

Le 12 novembre 1961, il est transféré à la Clinique de Génétique Médicale.

Il est alors remis à un régime normal.

Examen clinique :

A l'âge de sept mois et demi, il pèse 5,200 kg (— 18 %) et mesure 61 cm (— 13 %).

L'état général est médiocre.

L'hypotrophie est très importante. Le pannicule adipeux est très diminué.

Le visage est pâle, eczémateux au niveau des joues.

L'abdomen est un peu ballonné, hypotonique.

Il n'y a pas de signes cliniques de rachitisme.

Les radiographies du squelette sont normales (âge osseux : huit mois).

Il existe un certain degré d'hypotonie ; l'enfant ne se tient pas assis.

Le reste de l'examen psycho-moteur est normal.

Examens complémentaires :

— Hémogramme : 4.760.000 G.R. Hb : 11,70 g. 18.800 G.B avec P.N. : 52 ; L. : 47.

— Fer sérique : 80 γ %.

— Les tests de coagulation sont normaux.

— Protides totaux : 68 g ‰ :
  — S.A. : 42 ;
  — S.G. : 26 ; rapport = 1,6.

— Electrophorèse normale.

— Lipides totaux : 6,40 g ‰.

— Calcémie : 100 mg ‰. Phosphorémie : 60 mg ‰. Phosphatases alcalines : 5 unités Bodansky.

— Hyperglycémie alimentaire :
  — à jeun : 0,88 ;
  — flèche : 1,16 à la deuxième heure.

— Tests au d-xylose :
  — avec 5 g pour 1,73 m² : 33 % ;
  — avec 25 g pour 1,73 m² : 29 %.

— Transit du grêle : dilution importante de la baryte avec retard du transit. Importante aérocolie et aéroïléie.

Evolution :

Du 10 novembre au 12 décembre 1961, l'enfant est laissé au régime normal avec gluten.

Jusqu'au 30 novembre, il continue à prendre du poids ; le poids des selles reste normal (50-100 g par vingt-quatre heures) ; le taux des lipides dans les selles est de 1,50 g et 2,3 g par vingt-quatre heures. Le coefficient d'absorption de 90 et 89 %.

A partir du 1er décembre, la courbe de poids reste stationnaire autour de 5,500 kg, avec de grandes variations quotidiennes. Le poids des selles augmente (100-350 g par vingt-quatre heures). Le taux des lipides excrétés dans les selles est de 7,1 et 2,1 g par vingt-quatre heures et le coefficient d'absorption respectivement de 78 et 89 %.

Le 12 décembre, il est mis au régime sans gluten.

Le 16 décembre, il fait une infection bronchique qui guérit en quelques jours sous pénicilline.

Puis la courbe de poids devient régulièrement ascendante. Le poids des selles diminue (50-100 g par vingt-quatre heures). Le taux des lipides dans les selles varie de 2,1 à 2,6 g par vingt-quatre heures et le coefficient d'absorption des graisses de 86 à 89 %.

Le 12 février 1962, après plus de deux mois de régime privé de gluten, il pèse 6,750 kg (— 14 %) et mesure 67,5 cm (— 8 %). Il a grossi de 1,250 kg et a grandi de 5 cm. Son aspect clinique est nettement amélioré.

— *Conclusion :* maladie cœliaque. Bonne réponse au régime sans gluten.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la jonction duodéno-jéjunale le 25 janvier 1962.

Ce fragment de muqueuse intestinale est particulièrement mince (épaisseur totale : 420 μ environ).

1) Cette minceur résulte de l'existence de villosités très courtes, larges, renflées en massue à leur extrémité, donnant à cette muqueuse un aspect « très plat ». Les dimensions moyennes sont les suivantes : hauteur : 170 μ; largeur : 250 μ.

2) La zone des cryptes de Lieberkühn présente une épaisseur de 250 μ en moyenne.

3) Les cellules épithéliales bordantes paraissent histologiquement normales avec une hauteur moyenne de 28 μ.

4) Les cellules caliciformes et les cellules histiocytaires du chorion ne montrent pas d'anomalie.

Conclusion : atrophie villeuse partielle (de type sévère).

OBSERVATION N° 10

L'enfant Christian C... est né le 19 avril 1960. Poids de naissance : 3,500 kg. Parents bien portants. Pas de consanguinité.

Il a été nourri au lait Guigoz jusqu'à l'âge de cinq mois, puis a reçu une alimentation très variée.

Son développement staturo-pondéral et psycho-moteur a été normal jusqu'à l'âge de neuf mois (janvier 1961). A partir de cette date, une anorexie et des vomissements sont apparus ; la courbe de poids est restée stationnaire ; toutefois, l'enfant n'avait pas la diarrhée et était constipé.

Il est hospitalisé à Chalon-sur-Saône en avril 1961 (à l'âge d'un an) et au Creusot en juillet (quinze mois). L'anorexie persiste, mais les vomissements ont cessé : les selles sont toujours apparemment normales. Les examens radiographiques montrent une aéro-iléie importante avec nombreux niveaux liquides ; après opacification barytée, les anses grêles apparaissent très dilatées.

En août, on note une reprise de l'appétit et la courbe de poids redevient ascendante. Toutefois, en septembre, l'apparition d'œdèmes des membres et de la face motivent son hospitalisation à la Clinique de Génétique Médicale.

A son entrée dans le Service, le 30 septembre 1961, l'enfant est âgé de dix-sept mois.

Examen clinique :

Il mesure 70 cm (— 14 %) (par rapport à son âge) et pèse 6,500 kg (— 20 % par rapport à sa taille). L'hypotrophie est considérable ; le thorax est extrêmement maigre ; les membres sont grêles mais infiltrés d'œdèmes ; le pannicule adipeux a totalement disparu et les masses musculaires sont extrêmement réduites. En revanche, l'abdomen est très augmenté de volume ; le foie et la rate ne sont pas perçus. La peau est sèche et les cheveux sont cassants et clairsemés. Il a 6 dents. Il n'y a pas de signes cliniques de rachitisme. L'enfant tient à peine assis et est triste et indifférent à tout ce qui l'entoure.

Examens complémentaires :

— Il n'y a pas d'anémie, mais la valeur globulaire est un peu abaissée (0,83).

— Le taux des protides est à 34 g ‰ ; l'hypoprotidémie porte essentiellement sur l'albumine (rapport albumine/globuline = 0,85) ; les γ-globulines sont normales. Le taux de cholestérol est abaissé à 0,95 g ‰.

— La calcémie est à 69 mg et la phosphorémie à 22 mg ‰.

— Il existe un déficit important en proconvertine (taux : 20 %), la prothrombine est à 80 %, la proaccélérine à 100 %.

— La chromatographie des acides aminés urinaires est normale.

— Les radiographies du squelette montrent une ostéoporose diffuse, sans signe de rachitisme, et un retard d'apparition des points d'ossification (âge osseux : un an).

— Les radiographies du grêle montrent une aéro-iléie considérable ; le côlon est très dilaté et le sigmoïde a un aspect en cornue ; toutefois, le lavement baryté et la biopsie rectale permettent d'éliminer le diagnostic de maladie de Hirschsprung.

Epreuves de traversée intestinale :

— La courbe d'hyperglycémie alimentaire est plate. Glycémie à jeun : 0,76 ; maximum : 0,78 après soixante minutes.

— L'épreuve d'iodurie provoquée montre l'absence d'iode dans presque tous les échantillons d'urine.

— L'examen microscopique des selles montre une digestion typique au 1/40e et une augmentation grossière des graisses dans les selles.

— La demi-vie de l'albumine marquée est normale à dix-sept jours et la quantité retrouvée dans les selles est de 2,3 %. L'exsudation entérale est peu marquée par rapport à l'hypoprotidémie considérable observée chez cet enfant. Toutefois, il faut noter que l'examen à l'albumine marquée n'a été effectué qu'au moment où la protidémie était redevenue normale grâce à l'injection intra-veineuse de plasma.

Evolution :

1° Du 30 septembre au 11 octobre 1961, l'enfant est mis à *un régime avec gluten* et hyperprotidique. Il reçoit deux transfusions de plasma. Son appétit est médiocre. Ses œdèmes diminuent et il perd 300 g. Ses selles ne sont pas volumineuses, sauf pendant une journée où elles pèsent 300 g.

2° Du 12 octobre au 30 novembre, l'enfant est mis au *régime sans gluten*. Il continue à perdre du poids pendant quelques jours (5,600 kg le 20 octobre), mais son état général s'améliore nettement et les œdèmes disparaissent.

Le taux des protides sanguins remonte à 50 g ‰ le 16 octobre, puis à 72 g le 28 novembre. La calcémie est alors à 90 mg. La phosphorémie à 34 mg et les phosphatases alcalines à 21 unités King-Armstrong.

Après sept semaines de régime sans gluten, l'état de l'enfant est transformé. Il pèse 6,800 kg (+ 1,200 kg en cinq semaines). Il s'assoit seul, sourit et s'intéresse à l'entourage.

3° Du 1er au 6 décembre, on redonne à l'enfant *une bouillie à la farine de blé* et *des biscuits*. Il prend du poids pendant cette période (7,200 kg le 6 décembre), mais le régime avec gluten doit être interrompu car les selles deviennent brusquement liquides et l'enfant commence à maigrir.

4° Du 7 décembre 1961 au 26 janvier 1962, le *régime sans gluten* est maintenu de façon stricte. Après une chute de poids de 500 g. en cinq jours, la croissance staturo-pondérale reprend régulièrement.

Après trois mois de régime sans gluten (exception faite de la période du 1er au 6 décembre), l'état de l'enfant s'est amélioré de façon spectaculaire.

Examen clinique :

L'enfant âgé de vingt et un mois mesure 72 cm (— 14 %) et pèse 8 kg (— 11 %).

L'examen est, par ailleurs, négatif, en dehors de l'augmentation de volume de l'abdomen et de l'aspect clairsemé et dépigmenté des cheveux : le pannicule adipeux est normal.

Examens paracliniques :

— Il n'y a pas d'anémie ni d'hypochromie :
  — G.R. : 4.700.000 par mm³ :
  — hémoglobine : 14 g % :
  — fer sérique : 113 γ %.
— Les tests de coagulation sont normaux.
— La protidémie est à 71 g ‰ :
  — l'électrophorèse des protéines est normale :
  — le taux des lipides est à 5,2 g :
  — celui du cholestérol à 1,5 g ‰.
— La calcémie est à 94 mg et la phosphorémie à 27 mg.
— Il existe une discrète hyperaminoacidurie.
— Les radiographies du squelette montrent un liseré de recalcification métaphysaire.
— Epreuves fonctionnelles intestinales :
  — la courbe d'hyperglycémie alimentaire est normale (+ 0,53 en trente minutes) :
    — glycémie à jeun : 0,70 :
    — après trente minutes : 1,23 :

— l'excrétion du d-xylose est peu perturbée :
— 29 % pour une dose de 5 g pour 1,73 m² ;
— 10 % pour une dose de 25 g pour 1,73 m².

— Les radiographies du grêle montrent une discrète hypotonie jéjunale et une accentuation des plis de la muqueuse. La baryte est légèrement fragmentée.

L'excrétion des lipides dans les selles est un peu augmentée (3 g, 2,1 g, 2,9 g) avec un coefficient d'absorption de 85 %, 90 % et 84 %.

5° Le 27 janvier, l'enfant est *remis au régime avec gluten.*

Du 27 janvier au 7 février, on ne note aucune modification de son état. La croissance pondérale reste très satisfaisante ; les selles sont bien moulées ; le poids des lipides fécaux et le coefficient d'absorption des graisses ne sont pas modifiés.

Du 8 au 19 février, la courbe de poids est stationnaire ; l'enfant est plus triste et mange avec moins d'appétit ; le poids des selles augmente modérément, mais le taux des lipides fécaux passe de 3 à 6 g par vingt-quatre heures et le coefficient d'absorption tombe à 71 %.

Du 20 au 25 février, l'état de l'enfant s'aggrave ; les selles deviennent fréquentes, liquides et leur poids atteint 800 g par vingt-quatre heures ; il vomit à plusieurs reprises.

L'excrétion des lipides est de 13 g par vingt-quatre heures avec un coefficient d'absorption à 37 %.

— *Conclusion :* maladie cœliaque avec hypoprotidémie importante et œdèmes. Bonne réponse au régime sans gluten. Rechute trois semaines après la réintroduction du gluten dans l'alimentation.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la jonction duodéno-jéjunale le 15 janvier 1962.

L'examen histologique montre :

1) Une atrophie des villosités qui sont très courtes et élargies. Elles mesurent en moyenne 190 μ de hauteur et 170 μ de largeur.

2) La zone des cryptes de Lieberkühn mesure en moyenne 250 μ d'épaisseur.

3) L'épithélium à bordure en brosse paraît histologiquement normal et ses cellules ont une hauteur moyenne de 30 μ.

4) La proportion des cellules caliciformes est respectée.

5) La densité cellulaire du chorion n'est pas excessive.

Conclusion : atrophie villeuse partielle (du type sévère).

OBSERVATION N° 11

Laurence B... est née le 15 octobre 1960. Poids de naissance : 3,400 kg.

Elle a été nourrie au sein pendant deux mois, au Guigoz pendant les quatre mois suivants, puis au Pélargon.

Elle a reçu de la farine à partir de l'âge de cinq mois et n'a été mise qu'à dix mois à une alimentation variée.

Sa croissance staturo-pondérale a été normale jusqu'au début du mois d'août 1961 (dix mois). Elle pesait alors 9,200 kg et mesurait 74 cm. Elle n'avait eu aucun trouble digestif en dehors d'un épisode diarrhéique ayant duré environ une semaine, à l'âge de six mois. A partir de cette date, on note une cassure de la courbe pondérale ; les selles deviennent fréquentes, abondantes et molles ; l'enfant n'a plus d'appétit et vomit de temps en temps.

Le 11 octobre 1961, elle est hospitalisée à la Clinique de Génétique Médicale.

Examen clinique :

A l'âge de un an, elle mesure 74 cm et pèse 8,600 kg (— 7 %). L'état général est satisfaisant. Le pannicule adipeux est normal. Les masses musculaires sont bien développées. L'abdomen n'est pas augmenté de volume. Il n'existe aucun signe de dénutrition ou de rachitisme.

Elle s'assoit seule et tient debout avec appui. Le développement psychique est normal.

Examens complémentaires :

— Il n'y a pas d'anémie (6.000.000 de G.R.), mais il existe une hypochromie avec anisochromie :
  — hémoglobine : 10,5 g % ;
  — fer sérique : 55 γ %.

— Le taux des protides est normal :
  — protides totaux : 77 g ‰ ;
  — albumine : 51 g ‰ ;
  — globulines : 26 g ‰ ;
  — rapport A/G = 1,9 ;
  — électrophorèse normale.

— Le taux des lipides est un peu bas :
  — lipides totaux : 5,1 g ‰ ;
  — cholestérol : 1,25 g ‰.

— La calcémie est à 92 mg, la phosphorémie à 34 mg, les phosphatases à 13 unités King-Armstrong.

— Les radiographies du poignet montrent une discrète ostéoporose sans signe de rachitisme.

— Les tests de coagulation montrent un déficit en prothrombine et en proconvertine :
  — temps de Quick : 90 % ;
  — prothrombine : 65 % ;
  — proconvertine : 45 % ;
  — proaccélérine : 90 %.

Epreuves de traversée intestinale :

— La courbe d'hyperglycémie alimentaire est plate :
  — glycémie à jeun : 1,05 ;
  — maximum : 1,10 après trente minutes.

— Les épreuves d'iodurie provoquée au lipiodol et aux savons iodés sont anormales.

— Le test d'excrétion du d-xylose est perturbé :
  — avec une dose de 5 g pour 1,73 m^2 : 10 % ;
  — avec une dose de 25 g pour 1,73 m^2 : 9 %.

— Les radiographies du grêle montrent une dilution et une fragmentation de la baryte, ainsi qu'un épaississement des plis de la muqueuse.

Evolution :

1° Du 11 octobre au 15 décembre, l'enfant est laissée à un régime normal *contenant du gluten.* La courbe de poids est stationnaire. Le poids des selles varie de 100 à 200 g par vingt-quatre heures. L'excrétion des lipides dans les selles est augmentée (4,5 à 5,6 par vingt-quatre heures) et le coefficient d'absorption varie de 79 à 73 %.

2° Du 16 décembre 1961 au 2 mars 1962, l'enfant est mise à un *régime sans gluten.* La croissance staturo-pondérale reprend :

— à quatorze mois : 75 cm ; 8,500 kg (— 9 %) ;

— à quinze mois et demi : 78 cm ; 9,500 kg (— 6 %) ;

— à seize mois et demi : 80 cm (+ 2 %) ; 10,400 kg (— 4 %).

Le poids des selles diminue.

L'excrétion des lipides fécaux et le coefficient d'absorption des graisses reviennent à la normale.

Ainsi, après deux mois de régime sans gluten, les examens montrent :

— Excrétion des lipides fécaux : 1,2 g par vingt-quatre heures. Coefficient d'absorption : 94 %.

— Courbe d'hyperglycémie alimentaire moins plate :
  — glycémie à jeun : 0,75 ;
  — flèche : 1,11 après une heure.

— Test au d-xylose normal :
  — avec 5 g pour 1,73 m^2 : 42 % ;
  — avec 25 g pour 1,73 m^2 : 18 %.

— *Conclusion :* maladie cœliaque. Réponse satisfaisante au régime sans gluten.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la quatrième portion du duodénum le 18 décembre 1961.

1) Cette biopsie intestinale bien orientée et de grande dimension ne montre pas de villosités proprement dites. Très courtes, aplaties, élargies et soudées entre elles, elles sont méconnaissables.

   Il en résulte une surface muqueuse très « plate ». Les mesures sont de ce fait rendues délicates. Les chiffres moyens approximatifs sont les suivants :

   — hauteur des replis villeux : 180 μ;

   — largeur : 170 μ;

   — épaisseur de la zone des glandes de Lieberkühn : 340 μ.

2) Les cellules épithéliales superficielles sont basses (hauteur moyenne : 20 μ) et ont perdu l'ordonnance régulière de l'épithélium normal.

3) La proportion des cellules caliciformes paraît normale.

4) Les cellules du chorion sont peu denses.

Conclusion : atrophie villeuse partielle (de type sévère).

OBSERVATION N° 12

Catherine Z... est née le 27 janvier 1960, après une grossesse normale et un accouchement normal (gémellaire). Elle pesait 2,150 kg à la naissance.

Son père, né en 1917, et sa mère, née en 1927, sont bien portants et ne sont pas consanguins. Elle a une sœur, née en 1948, et un frère (jumeau) qui sont bien portants.

Elle a été nourrie au sein et au lait Alété jusqu'à l'âge d'un mois, au lait Alété seul jusqu'à un mois et demi, au lait Pélargon jusqu'à cinq mois, puis a reçu une alimentation variée.

Son développement a été normal jusqu'à trois mois (avril 1960), âge auquel sont apparus une anorexie, des vomissements, une diarrhée et une cassure de la courbe pondérale. Ces troubles ont persisté malgré des changements de régime ; l'hypotrophie s'est accentuée.

A l'âge de sept mois, elle pèse 5,140 kg, alors que son frère jumeau pèse 8,880 kg et qu'à la naissance les deux jumeaux avaient un poids sensiblement identique.

Le 8 septembre 1960, à l'âge de huit mois, elle est hospitalisée dans le Service du Professeur Julien Marie.

Examen clinique :

Elle pèse 5,100 kg (— 26 %) et mesure 64 cm (— 8 %).

Elle est pâle, hypotrophique et amaigrie ; le pannicule adipeux persiste toutefois sur les joues et les membres. L'abdomen est un peu augmenté de volume. Le foie et la rate sont normaux. Il n'y a pas de signes de rachitisme. Elle est éveillée, souriante, mais ne tient pas assise.

Examens complémentaires :

— Les radiographies du squelette montrent une exagération de la transparence osseuse et un amincissement des corticales ; les épiphyses sont normales.

— La calcémie est à 93 mg, la phosphorémie à 43 mg, les phosphatases alcalines à 14 unités King-Armstrong.

— Un ionogramme sanguin est normal.

— Le taux des protides est de 76 g‰. L'électrophorèse est normale.

— La diurèse est de 300 cm^3 par vingt-quatre heures, avec une densité à 1010. L'épreuve de Volhard est normale. Le pH urinaire à 7 (6,0 à 7,5). Le culot urinaire est normal. Il existe une albuminurie discrète (0,10 g‰). Il n'y a pas de glycosurie, ni de cétonurie.

— La recherche de l'activité trypsique des selles est normale. Il n'y a pas d'acides gras ni de graisses neutres en quantité excessive dans les selles.

— Les courbes d'hyperglycémie, après ingestion de glucose et de saccharose, sont plates.

— Après ingestion de glucose :
  — glycémie à jeun : 0,90 ;
  — maximum : 1,10 (après quatre-vingt-dix minutes).

— Après ingestion de saccharose :
  — glycémie à jeun : 1,02 ;
  — maximum : 1,20 (après une heure).

— Les épreuves d'iodurie provoquée au lipiodol et aux savons iodés sont perturbées.

— Le taux du chlore dans la sueur est normal (13 mEq‰).

— L'étude des enzymes pancréatiques après tubage duodénal est normale.

— L'examen radiographique du grêle après opacification barytée montre une dilution et une fragmentation de la baryte ; les anses jéjunales sont dilatées.

Evolution :

Du 8 septembre au 25 octobre 1960, l'enfant est laissée à un régime normal (exception faite de deux essais, d'une semaine chacun, d'un régime sans gluten et d'un régime sans lait). La courbe de poids reste stationnaire (5 kg) ; les selles sont fréquentes, molles et abondantes.

Du 26 octobre au 8 février 1961, elle est mise à un régime sans gluten (et sans amidon depuis le 3 décembre). La courbe de poids est peu modifiée pendant les six premières semaines (5,500 kg le 14 décembre), puis devient progressivement ascendante.

Le 15 janvier : poids, 6,400 kg ; taille, 66 cm.

Le 8 février : poids, 7,100 kg ; taille, 68 cm.

Les selles sont moins nombreuses et moins abondantes.

Du 9 février au 6 mars, l'enfant est remise à un régime normal. La croissance pondérale reste satisfaisante pendant quinze jours (7,750 kg le 24 février), puis l'enfant recommence à perdre du poids. Une nouvelle série d'examens complémentaires est alors entreprise.

— La courbe d'hyperglycémie est toujours plate :

— à jeun : 1,05 ;

— maximum : 1,15 (après quatre-vingt-dix minutes).

— L'activité trypsique des selles est diminuée ; la recherche des graisses dans les selles est négative.

Du 7 mars au 16 mai, elle est mise de nouveau au régime sans gluten et sans amidon. La chute de poids s'accentue pendant les deux premières semaines (6,900 kg le 20 mars). La croissance pondérale reprend ensuite régulièrement jusqu'au 29 avril (7,900 kg), puis la courbe de poids reste stationnaire.

Le 16 mai 1961, l'enfant est hospitalisée dans le Service du Professeur Maurice Lamy.

Examen clinique :

A l'âge de seize mois, elle pèse 7,500 kg (— 16 %) et mesure 73 cm (— 5 %). Son état général est satisfaisant.

Toutefois, le pannicule adipeux est peu épais ; les yeux sont creux ; les cheveux sont fins et secs. L'abdomen est modérément augmenté de volume ; le foie et la rate ne sont pas palpables.

Elle est bien éveillée, s'assied seule, mais ne marche pas.

Evolution et examens complémentaires :

Du 16 mai au 30 mai, elle est remise à un régime comportant du gluten. La courbe de poids est stationnaire. Les selles sont abondantes (180 g en moyenne par vingt-quatre heures) et fétides. L'excrétion des graisses fécales est de 4,10 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption de 84 %.

La courbe d'hyperglycémie intraveineuse est normale ; la courbe d'hyperglycémie alimentaire reste plate :

— à jeun : 0,88 ;

— maximum : 1,05 (après une heure).

Après douze jours de régime très pauvre en graisses, pendant lesquels elle reprend 500 g, elle est remise au régime normal. La courbe de poids est stationnaire (8 kg). L'excrétion des graisses dans les selles est très anormale : de 3,30 à 6,92 g par vingt-quatre heures ; le coefficient d'absorption des graisses varie de 88 à 72 %.

Le 25 juin, l'enfant est mise au régime sans gluten. Avec ce régime, la courbe pondérale redevient ascendante ; les selles diminuent de volume (100 g par vingt-quatre heures) ; l'excrétion des graisses fécales se rapproche progressivement de la normale : 2,33 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption de 92 %.

Elle quitte le Service le 26 juillet, pesant 8,800 kg (— 2 %) et mesurant 73 cm (— 8 %).

— *Conclusion :* maladie cœliaque. Réponse satisfaisante au régime sans gluten. Rechute dès la réintroduction du gluten dans l'alimentation.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la deuxième portion du duodénum le 22 mars 1962.

L'examen histologique montre :

1) Des villosités bien développées, dont les dimensions moyennes sont les suivantes :
   — hauteur : 320 μ;
   — largeur : 155 μ.

2) Une zone de glandes de Lieberkühn qui paraît épaissie avec une hauteur moyenne de 500 μ. En fait, la section dans un plan oblique de la coupe ne permet pas une appréciation exacte de ses dimensions.

3) Un épithélium de surface histologiquement normal ayant 30 μ de hauteur en moyenne.

4) L'absence d'infiltration cellulaire anormale ou de modification du nombre relatif des cellules caliciformes.

Conclusion : muqueuse intestinale dans les limites de la normale.

OBSERVATION N° 13

Alexandre S... est né le 8 septembre 1960 (poids de naissance : 3,250 kg). Grossesse normale, accouchement à terme avec forceps.

Nourri au lait Nido demi-écrémé jusqu'à six mois, mis au lait de vache ensuite ; il reçoit sa première bouillie à l'âge de trois mois (Phosphatine, Blédine). Il a un régime varié à neuf mois.

Les premiers troubles surviennent à l'âge de un an (fin août 1961) : anorexie, diarrhée, perte de poids de 1,500 kg en trois semaines (tombe de 9,700 kg à 8,200 kg). Il présente en même temps des signes d'infection bronchique et rhino-pharyngée.

Pendant tout le mois de septembre 1961 et en dépit de thérapeutiques diverses et de changements de régime fréquents, aucune amélioration ne se produit.

Du 10 octobre au 16 novembre, l'enfant est hospitalisé à Saint-Brieuc. Les examens sont négatifs, mais les farines sont supprimées de l'alimentation ; l'appétit redevient excellent ; la prise de poids est de 1,200 kg en un mois ; mais les selles restent molles. A la sortie, l'enfant pèse 9,420 kg.

Du 16 novembre à la fin du mois de décembre, il va bien ; il a bon appétit ; mais il a des selles molles de façon intermittente.

Au début de janvier 1962, l'anorexie réapparaît accompagnée de vomissements ; l'abdomen augmente de volume ; les selles deviennent diarrhéiques.

Le 25 janvier, l'enfant est réhospitalisé à Saint-Brieuc.

L'abdomen est très météorisé avec de nombreux niveaux liquides sur la radiographie sans préparation. Le lavement baryté montre une dilatation importante du cadre colique (dolichomégacôlon).

Le traitement d'urgence comporte une perfusion de 1 litre de glucosé isotonique avec 100 cm^3 de plasma et 80 cm^3 de sang, associée à l'aspiration gastro-duodénale.

Le 30 janvier 1962, il est adressé à la Clinique de Génétique Médicale.

Examen clinique :

A l'âge de seize mois, il pèse 7,550 kg (— 20 %) et mesure 75 cm (— 8 %).

L'état général est très altéré ; le thorax est très amaigri. Le pannicule adipeux est inexistant. La peau est flasque au niveau des membres ; elle est le siège de nombreux plis, notamment dans la région axillaire et sur les cuisses.

Il existe une fonte des masses musculaires. L'abdomen est distendu, météorisé, tympanique, gargouillant, mais non douloureux à la palpation. Le foie et la rate ne sont pas perçus. La fontanelle antérieure n'est pas fermée. L'enfant est triste, apathique. Il se tient assis, mais la station debout est pratiquement impossible.

Examens complémentaires :

— Glycémie : 0,68 g ‰.

— Hémogramme : 4.150.000 G.R. :
  — poids de l'hémoglobine : 10,20 g % ;
  — fer sérique : 20 γ pour 100 cm^3 de sérum.

— Calcémie : 92 mg ‰. Phosphore : 36 mg ‰. Phosphatases alcalines : 3,5 unités Bodansky.

— Radiographie des membres : pas de signe de rachitisme ; quinze mois d'âge osseux.

— Test de coagulation :
  — Avant vitamine K :
    — taux de prothrombine : 60 % ;
    — taux de proconvertine : 33 % ;
    — taux de proaccélérine : 72 %.
  — Après vitamine K :
    — taux de prothrombine : 100 % ;
    — taux de proconvertine : 90 % ;
    — taux de proaccélérine : 85 %.

— Culot urinaire : normal.

— Ionogramme : normal.

— Coproculture : négative. pH des selles variant de 4,3 à 5,6.

— Le taux des protides est abaissé.
  — protides totaux : 51 g ‰ ;
  — sérum-albumine : 34 g ;
  — sérum-globuline : 17 g ;
  — rapport = 2 ;
  — électrophorèse : normale
— Lipides totaux : 3,9 g ‰.
— Courbe d'hyperglycémie alimentaire plate :
  — à jeun : 0,74 ;
  — maximum : 0,90 après deux heures et demie.
— Test d'excrétion du d-xylose perturbé : avec une dose de 5 g pour 1,73 m² : 6 %.
— Chromatographie des acides aminés urinaires : normale.
— Transit du grêle : dilatation aérique des anses, sans hypersécrétion.

Evolution :

Du 1er au 28 février 1962, il est à un régime contenant du gluten. La courbe de poids est stationnaire au voisinage de 7 kg. Le poids de selles est en moyenne de 400 g par jour, avec un pH compris entre 4,1 et 6, et une flore acidophile.

Le poids des lipides dans les selles est de 7 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption de 61 %.

Le 1er mars, il est mis au régime sans gluten. Pendant quinze jours, l'état de l'enfant ne s'améliore pas ; il ne prend pas de poids ; les selles restent volumineuses, pesant 250 g en moyenne par vingt-quatre heures. La stéatorrhée est importante, à 11,2 g par vingt-quatre heures, mais avec un régime contenant davantage de graisses (36 g au lieu de 18 g). Le coefficient d'absorption est de 69 %.

Vers le 15 mars 1962, la courbe de poids devient ascendante.

Le 17 mars, l'état de l'enfant est transformé ; il est gai, souriant. Le poids des selles est de 50 g par jour, en moyenne, et leur pH est à 7.

L'enfant pèse 7,700 kg. Il a pris 500 g en quinze jours.

La courbe d'hyperglycémie alimentaire est normale :
  — à jeun : 0,63 ;
  — flèche : 1,31 après trente minutes.

Le test d'excrétion du d-xylose est normal à 23 %, avec une dose de 5 g pour 1,73 m².

Le poids des lipides dans les selles est de 1,9 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption de 93 %.

— *Conclusion :* maladie cœliaque. Réponse satisfaisante au régime sans gluten.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la quatrième portion du duodénum le 8 mars 1962.

L'étude histologique montre des signes tout à fait typiques et morphologiquement démonstratifs d'une maladie cœliaque.

1) Les villosités ont en effet pratiquement disparu et la surface de la muqueuse paraît toute « plate ».

2) La zone des glandes de Lieberkühn est épaissie et sa hauteur moyenne est de 450 μ.

3) L'épithélium superficiel est extrêmement altéré ; ses cellules sont plates et leur noyau irrégulier; elles sont mêlées à des débrits cellulaires et des lymphocytes.

4) Les cellules caliciformes sont en proportion respectée, sauf au niveau des zones superficielles où elles sont apparemment absentes.

5) Il existe une augmentation du nombre des cellules dans le chorion de la muqueuse.

Conclusion : atrophie villeuse subtotale.

OBSERVATION N° 14

L'enfant Cécile G... est née le 10 mars 1961 (poids de naissance : 3,350 kg). Accouchement à terme, circulaire du cordon. Elle a crié immédiatement.

Elle a été nourrie par du lait Guigoz demi-écrémé jusqu'à cinq mois. Elle reçoit sa première farine à l'âge de deux mois. Vers cinq mois, son régime comporte : lait, farines, purée et viande hachée.

Jusqu'à l'âge de cinq mois, l'enfant se développe normalement. Elle pèse 5,840 kg en août 1961.

C'est à l'âge de cinq mois et demi (fin août 1961) qu'apparaissent les premiers troubles, marqués par une diarrhée et des vomissements, et rapidement jugulés par la soupe de carottes.

En septembre 1961, nouvelle diarrhée avec vomissements. L'enfant est remise à la carotte. Les selles s'améliorent, mais la courbe de poids reste stationnaire.

En octobre 1961, apparition d'une constipation, accompagnée de vomissements. L'enfant est remise à un régime normal.

En novembre 1961, à l'âge de huit mois, le poids est de 6,270 kg.

Le 27 décembre 1961, elle est vue à la consultation du Professeur Agrégé Royer.

A l'examen clinique :

— Poids : 6,430 kg (— 9 %).
— Taille : 65,5 cm (— 9 %)
pour un âge de neuf mois et demi.

En outre, l'hypotrophie musculaire est nette. Il existe un œdème discret des jambes et un placard d'érysipèle sur la cuisse droite.

Examens complémentaires :

— Ionogramme sanguin : normal.

— Taux des protides : 62 g ‰.

— Electrophorèse :

— albumine : 70,6 % ;

— α_1-globuline : 4,4 ;

— α_2-globuline : 11,3 ;

— β-globuline : 10,1 ;

— γ-globuline : 3,6.

L'enfant est traitée par pénicilline (1 million d'unités par jour) pour l'érysipèle. Elle reçoit un régime normal.

Trois jours plus tard, poussée de diarrhée, traitée par de l'ultralevure et des sulfamides intestinaux. Mais la diarrhée persiste et l'enfant est hospitalisée le 3 janvier 1962 à l'Hôpital des Enfants-Malades (Service du Professeur Julien Marie, Professeur Agrégé Royer).

Examen clinique :

A l'âge de dix mois, elle pèse 6,200 kg (— 17 %) et mesure 66,5 cm (— 8 %).

L'abdomen n'est pas météorisé. Le foie et la rate ne sont pas palpables. Les selles sont liquides et abondantes.

Les cheveux sont normaux, mais le pannicule adipeux est peu épais.

L'hypotrophie musculaire est nette. Il n'y a pas de signe de rachitisme.

Examens complémentaires :

— Radio pulmonaire : normale.

— Hémogramme : normal.

— Culot urinaire, ionogramme, examen O.R.L. : normaux.

— Taux des protides : 60 g ‰.

— Electrophorèse :

— albumine : 65,9 % ;

— α_1-globuline : 5 % ;

— α_2-globuline : 11,8 % ;

— β-globuline : 11 % ;

— γ-globuline : 5,3 %.

— Immuno-électrophorèse : nette augmentation de la sérum-albumine et de l'α_2-macroglobuline. Importante diminution de la β_2-A. Très importante diminution de la γ-globuline.

— Calcémie : 90 mg ‰. Phosphore : 47 mg ‰. Phosphatases alcalines : 10 unités King-Armstrong.

— Radiographies du squelette : importante ostéoporose.

— Coproculture négative ; absence de parasite dans les selles.

— Le dosage du chlore dans la sueur est normal à 15 mEq ‰. La digestion trypsique et l'hydrolyse des graisses dans les selles sont normales. Ces examens permettent d'éliminer une fibrose kystique du pancréas.

— Le test d'iodurie provoquée aux savons iodés est perturbé.

— La crase sanguine est normale.

— Transit du grêle : dilution et fragmentation de la baryte. Hypersécrétion de mucus.

— Le myélogramme est sensiblement normal avec un taux de plasmocytes bas.

Le 2 février 1962, l'enfant est adressé à la Clinique de Génétique Médicale.

Examen clinique :

A l'âge de onze mois, elle pèse 6,475 kg (— 21 %) et mesure 69 cm (— 6 %).

L'abdomen n'est pas météorisé. Le foie et la rate ne sont pas palpables. Le pannicule adipeux est mince. Il n'y a ni signe de déshydratation, ni signe de rachitisme.

Examens complémentaires :

— Hémogramme : 4.310.000 G.R. V.G. : 0,95. Poids de l'hémoglobine : 11,70 g pour 100 cm^3. Fer sérique : 50 γ pour 100 cm^3 de sérum.

— Culot urinaire : normal.

— Coproculture négative, avec un pH des selles à 5,8.

— Examen parasitologique des selles : négatif.

— Calcémie : 98 mg ‰. Phosphore : 47 mg ‰. Phosphatases alcalines : 4,8 unités Bodansky.

— Lipides sériques : 7 g ‰.

— Protides totaux : 55 g ‰ :
  — sérum-albumine : 37 g ;
  — sérum-globuline : 18 g ;
  — rapport = 2 ;
  — électrophorèse : γ-globuline très diminuée.

— Etude de la crase sanguine normale.

— Courbe d'hyperglycémie alimentaire plate :
  — à jeun : 0,96 ;
  — maximum : 1,18 après deux heures et demie.

— Test d'excrétion du d-xylose perturbé :
  — pour une dose de 5 g pour 1,73 m^2 : 13 % ;
  — pour une dose de 25 g pour 1,73 m^2 : 5 %.

— Chromatographie des acides aminés urinaires normale.

— Immuno-électrophorèse : le diagramme immuno-électrophorétique est sensiblement analogue à celui du 12 janvier. Cependant, il semble que le déficit en γ-globuline soit légèrement moins important que lors du prélèvement précédent. La β_2-A-globuline, par contre, semble toujours aussi diminuée.

Evolution :

Du 2 au 15 février 1962, l'enfant est laissée au régime normal avec gluten. La courbe de poids est irrrégulière.

Le 12 février, apparaît une diarrhée très importante à colibacilles pathogènes 127 B8, avec perte de poids de 500 g en quatre jours, obligeant à installer une perfusion intra-veineuse.

Au troisième jour, la perfusion est supprimée et l'alimentation reprise progressivement, à base de soupe de carottes, puis de babeurre.

Du 16 février au 15 mars, elle est mise au régime sans gluten. La courbe de poids est d'abord ascendante, passant de 5,900 kg à 6,400 kg en trois semaines ; mais l'enfant recommence à perdre du poids ensuite (6,100 kg le 20 mars); les selles restent volumineuses (entre 200 et 700 g par vingt-quatre heures). Le poids des lipides dans les selles est de 4,8 g et 5,3 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption de 74 et 72 % pour un régime contenant 19 g de lipides.

Du 16 au 31 mars, l'enfant est mise au régime sans gluten et sans saccharose. Aucune amélioration ne se produit ; la courbe de poids est stationnaire (5,900 kg le 31 mars); les selles sont toujours volumineuses (400 g en moyenne par vingt-quatre heures). Le poids des graisses fécales est de 6,7 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption de 82 % pour un régime contenant 37 g de lipides.

A partir du 1er avril, en raison de l'état précaire de l'enfant, on décide de le mettre au lait maternel.

— *Conclusion :* hypotrophie staturo-pondérale avec hypogammaglobulinémie et diarrhée à rechute. L'histoire clinique, les tests biologiques et radiologiques sont en faveur du diagnostic de maladie cœliaque, en dépit d'une absence d'amélioration après six semaines de régime sans gluten.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la première anse jéjunale à environ 20 cm de l'angle de Treitz, le 19 mars 1962.

L'aspect de cette muqueuse au microscope est tout à fait caractéristique.

1) Il n'existe aucune villosité, la surface est « plate ».

2) La zone des glandes de Lieberkühn est épaissie (hauteur moyenne : 570 μ).

3) Les cellules de l'épithélium superficiel sont altérées, aplaties (hauteur moyenne : 26 μ) avec une disposition irrégulière des noyaux.

4) La proportion des cellules caliciformes est faible au niveau de l'épithélium de surface.

5) L'infiltration cellulaire du chorion est accrue.

Conclusion : atrophie villeuse subtotale.

OBSERVATION N° 15 *

Guy F... est né le 5 avril 1953, d'une union incestueuse entre un demi-frère et une demi-sœur. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. Il pèse 3,120 kg à la naissance et paraît normalement constitué.

Les premiers troubles sont apparus à l'âge de quatre mois, lorsque l'apport gras fut accru en remplaçant dans l'alimentation le lait en poudre demi-écrémé par du lait de vache entier. Il s'agit essentiellement de troubles digestifs : vomissements, selles extrêmement abondantes, diarrhéiques, graisseuses et fétides. A cette stéatorrhée, s'ajoutent l'intumescence considérable de l'abdomen, la dilatation des anses grêles et des anomalies du transit intestinal. Celles-ci s'expriment très clairement sur les clichés radiologiques par la dilution de la baryte, sa fragmentation, l'épaississement et l'irrégularité des plis de la muqueuse.

Ces troubles digestifs retentissent gravement sur l'état général de Guy qui pèse 5 kg à quatre mois, 5,300 kg à onze mois et 5,500 kg à l'âge de seize mois. Au cours de l'évolution, l'hypotrophie s'accentue, avec des périodes d'amélioration qui correspondent à la prescription d'un régime pauvre en graisses.

En février 1958, à l'âge de cinq ans, il pèse 9,200 kg (— 25 %) et mesure 85 cm (— 20 %). L'abdomen volumineux contraste avec des membres grêles. Les selles sont fétides, abondantes, graisseuses. Il existe un retard important du développement moteur. Guy se tient difficilement debout et il ne marche pas. Mais il n'existe aucun signe neurologique anormal et les réflexes ostéotendineux sont trouvés normaux. On constate en outre une arriération psychique sévère, le quotient intellectuel se situant aux environs de 60. L'examen oculaire est négatif.

Le 26 juillet 1958, l'enfant est mis à un régime de restriction draconienne des graisses (8 g environ par jour, puis 4 g), qui a les plus heureux effets sur les troubles fonctionnels et sur le développement physique. En effet, les selles redeviennent normales en volume et en aspect. Le ventre est moins gros. Le poids a régulièrement augmenté : 10 kg en juillet 1958, 13,400 kg le 1er novembre 1958, 15 kg en mars 1959, près de 20 kg actuellement. La croissance est normale dans son rythme, mais la taille est inférieure de 10 à 15 % d'un enfant du même âge. Les réflexes ostéo-tendineux, qui étaient normaux auparavant, sont maintenant abolis. Le psychisme s'améliore quelque peu : il est gai, animé, dit quelques mots mal articulés. Il marche en élargissant le polygone de sustentation. Sa démarche est mal assurée, instable avec chute fréquente. La force musculaire est conservée, mais il existe une hypotonie marquée.

Examens paracliniques :

1° L'exploration biologique a mis en évidence une stéatorrhée. En régime normal ou en régime délipidé, mais avec adjonction d'une huile déterminée (par exemple, huile de maïs), le contenu des selles en graisse est toujours excessif. Le coefficient d'absorption des graisses, mesuré par la méthode des bilans, est inférieur à 50 %.

(*) Cette observation, dont nous donnons un résumé très succinct, a fait l'objet de la thèse de J. Rey [49].

L'absorption des glucides, qui était perturbée lors des premiers examens, est devenue normale en régime délipidé.

2° La deuxième constatation fondamentale qui a été faite chez ce malade porte sur les lipides et sur les β-lipoprotéines sériques. Le taux des lipides est extrêmement bas : 0,94 à 1,30 g‰. Le cholestérol total varie de 0,20 à 0,35‰. Il n'y a pas d'acides gras estérifiés dans la fraction triglycéride. Il n'y a donc pas de triglycérides dans le sérum. Le taux des phospholipides varie également de 0,13 à 0,37 g‰, suivant la technique de dosage.

L'électrophorèse sur papier et l'immuno-électrophorèse sur gélose des lipoprotéines plasmatiques montrent l'absence de β-lipoprotéines et une diminution nette des α-lipoprotéines. Celles-ci ont une mobilité électrophorétique légèrement inférieure aux α-lipoprotéines d'un sérum normal.

L'ultracentrifugation préparative des protéines confirme la diminution des α-lipoprotéines et la disparition apparemment complète des β-lipoprotéines. Il est important de noter que le régime délipidé pourtant maintenu depuis plus de deux ans, sauf à de brefs intervalles, n'a modifié en rien les lipides et les lipoprotéines plasmatiques, alors que, dans le même temps, l'état de l'enfant s'améliorait et qu'il constituait des graisses de réserve, comme en témoigne la courbe de poids et l'épaisseur du pli cutané.

3° Le troisième fait biologique fondamental est la dysmorphie globulaire, l'acanthocytose. Les globules rouges ont un aspect crénelé, en oursins.

Cet aspect est constant et permanent, bien que la dysmorphie soit plus ou moins marquée, selon les érythrocytes. Elle ne disparaît pas si les globules du malade sont mis en suspension dans le sérum d'un sujet normal. Inversement, la mise en suspension de globules provenant d'un sujet normal dans le sérum du malade ne provoque pas l'apparition du phénomène.

4° L'examen ophtalmologique est strictement négatif. L'électrorétinogramme décèle cependant des altérations qui représentent le premier stade d'une rétinopathie dégénérative.

Signalons en outre que :

Le trouble d'absorption des graisses résulte d'un phénomène se situant à la hauteur de la muqueuse intestinale.

Il n'y a pas de déficit en enzymes pancréatiques, ni en sels biliaires.

Il ne s'agit pas d'une intolérance au gluten. La suppression du gluten de l'alimentation n'amène aucune amélioration.

Enfin, le déterminisme génétique de l'affection apparaît clairement. En effet, dans trois observations sur cinq, les malades sont nés de parents consanguins.

— *Conclusion :* absence congénitale de β-lipoprotéines caractérisée par :

— Une stéatorrhée ; un syndrome neurologique avec ataxie, arriération psychique et une rétinite pigmentaire débutante.

— Une déformation particulière des hématies en oursins : l'acanthocytose.

— Biologiquement, l'absence de β-lipoprotéines, la diminution des α-lipoprotéines, des lipides, du cholestérol et des phospholipides.

— Génétiquement enfin, l'affection est déterminée par un gène autosomique qui se manifeste à l'état homozygote.

Examen histologique :

Biopsie de la muqueuse de la quatrième portion du duodénum le 12 mars 1962 (second prélèvement).

L'étude histologique permet de mettre en évidence des anomalies à peu près comparables à celles constatées sur le précédent prélèvement (effectué trois ans auparavant).

Sur les colorations et les fixations usuelles (hématéine-éosine, notamment), les cellules épithéliales superficielles apparaissent en effet anormalement claires. Cette clarté intéresse aussi bien les territoires infra que supra-nucléaires.

La coloration des graisses sur coupes à congélation y met en évidence d'abondants dépôts soudanophiles (vraisemblablement des graisses neutres). Ces dépôts graisseux siègent exclusivement dans les éléments superficiels. Aucune inclusion lipidique n'est présente dans les cellules des culs-de-sac glandulaires, ni dans les histiocytes et les lymphatiques du chorion.

En dehors de ces anomalies de l'épithélium, il n'a été vu aucune autre altération particulière.

Les villosités notamment ont des dimensions moyennes normales (hauteur : 450 μ; largeur : 120 μ).

L'épaisseur moyenne de la zone des glandes de Lieberkühn est normale (200 μ). Les cellules épithéliales ont une hauteur moyenne de 36 μ.

La répartition des cellules caliciformes et l'aspect du chorion sont sensiblement normaux.

Conclusion : surcharge graisseuse des cellules à bordure en brosse.

OBSERVATION N° 16

Bertrand L... est né le 1er février 1961. L'accouchement a eu lieu avant terme, à sept mois et demi. L'enfant a crié immédiatement, mais était œdématié à la naissance. Il pesait 2,900 kg. La mère et le père sont bien portants. Les deux sœurs, âgées de trois et cinq ans, n'ont jamais présenté de troubles digestifs.

Il n'y a pas de consanguinité chez les parents.

Jusqu'à l'âge de trois mois, Bertrand est nourri par du babeure (Eledon jaune non sucré); la prise de poids est satisfaisante, mais un épisode de diarrhée est survenu dès l'âge de six jours, lors de l'essai d'un lait sucré normalement à 5 % par du saccharose.

L'administration d'une bouillie sucrée à l'âge de deux mois a déclenché également une diarrhée et a dû être interrompue immédiatement.

De trois à cinq mois, il est mis au lait Guigoz demi-écrémé (qui contient normalement 5 % de saccharose); les selles sont en permanence anormales, tantôt diarrhéiques, tantôt simplement molles, et la courbe de poids reste stationnaire à 4 kg.

A l'âge de cinq mois (fin juin 1961), il est mis au Pélargon (2,5 % de saccharose). Les selles s'améliorent immédiatement ; la courbe de poids redevient ascendante et, en août 1961, à l'âge de sept mois, il pèse 7 kg.

A partir de septembre 1961, il reçoit deux bouillies au bouillon de légumes sucrées et trois biberons de Pélargon de 200 g chacun. Les selles redeviennent anormales.

Quinze jours après, un biberon de lait est remplacé par une purée de légumes. Les selles sont toujours anormales, souvent diarrhéiques ; l'enfant perd du poids.

Il faut signaler en outre :

— A l'âge de trois mois, une otite, traitée par des antibiotiques.

— A quatre mois, une hernie inguinale droite étranglée, opérée en urgence.

— A six mois, la récidive de la hernie droite et l'apparition d'une hernie inguinale gauche.

Le 18 septembre 1961, il est hospitalisé dans le Service du Professeur M. Lamy (Hôpital des Enfants-Malades).

Examen clinique :

A l'âge de sept mois et demi, il pèse 6,400 kg (— 15 %) et mesure 66 cm (— 6 %).

Il est très pâle, hypotrophique.

L'abdomen n'est pas augmenté de volume.

Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie.

Il existe une volumineuse hernie inguino-scrotale droite difficile à réduire et incoercible.

Il n'y a pas de signes de rachitisme.

Les membres et le thorax sont maigres ; le pannicule adipeux est pratiquement inexistant.

Le développement psycho-moteur est normal.

L'appétit est conservé, mais les selles sont liquides, fréquentes (3 à 5 par jour), fétides et abondantes (en moyenne 250 g par vingt-quatre heures).

Examens complémentaires :

— Ionogramme : normal.

— Les radiographies du squelette montrent un âge osseux de six mois.

— Calcémie : 96 mg ‰. Phosphore : 50 mg. Phosphatases alcalines : 11 unités King-Armstrong.

— Culot : normal.

— Epreuve d'iodurie provoquée au lipiodol : perturbée.

— Radiographies du grêle : dilatation avec signes de lutte en amont de la hernie. Disparition des plis.

— Coproculture négative. Absence de parasites dans les selles.

— Chromatographie des acides aminés urinaires : discrète hyperaminoacidurie.

— Fer sérique : 80 γ.

— Protides totaux : 69 g ‰ :

— sérine-albumine : 45 g ;

— sérine-globuline : 24 ;

— rapport = 1,9.

— Tests de coagulation : normaux.

— Lipides sériques : 5,75 g ‰.

— Cholestérol total : 1,20 g ‰.

— Electrophorèse des protides : normale.

— Epreuve au d-xylose : 2,8 et 6,5 % (avec une dose de 5 g pour 1,73 m²).

— Hémogramme : 3.900.000 G.R. Poids de l'hémoglobine : 10,50 g.

— Courbe d'hyperglycémie légèrement aplatie :

— à jeun : 0,78 ;

— maximum : 1,15 après une heure.

— Hyperglycémie intraveineuse : montre une chute rapide de la glycémie, avec un retour aux chiffres antérieurs en moins d'une demi-heure.

Evolution :

Du 20 septembre au 17 novembre, l'enfant est laissé à un régime contenant du gluten et normalement sucré à 5 % par du saccharose.

La courbe de poids reste stationnaire, aux environs de 6 kg.

Les selles sont liquides, nombreuses et volumineuses, pesant 350 g en moyenne par vingt-quatre heures. Le pH des selles est à 5. Il existe une stéatorrhée à 5,6 et 4,5 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption des graisses diminué à 69 et 78 %.

Le 18 novembre 1961, à l'âge de neuf mois, l'enfant pèse 5,900 kg et mesure 66,5 cm. Il est mis à partir de cette date à un régime sans gluten mais contenant du saccharose.

Du 18 novembre 1961 au 10 janvier 1962, la courbe de poids est très irrégulière avec des variations quotidiennes importantes.

Mais son comportement s'améliore ; il s'intéresse à l'entourage, sourit et joue avec son hochet. Les selles restent molles, mais leur poids diminue à 150 g par vingt-quatre heures.

Pendant cette période, il fait plusieurs épisodes fébriles avec signes de bronchite traités par pénicilline associée à la streptomycine.

Du 10 au 30 janvier 1962, le régime n'est pas modifié, l'enfant reprend du poids (6,500 kg le 30), a meilleur aspect mais garde des selles très liquides, fré-

quentes (4 à 5 par jour) et abondantes (400 g par vingt-quatre heures en moyenne). L'enfant a très soif et boit 1.500 cm^3 par jour.

Le pH des selles est très acide, à 4,2.

C'est à ce moment que le diagnostic est évoqué pour la première fois : l'association d'une diarrhée évoluant depuis la naissance, de selles abondantes, liquides, mousseuses et très acides, fait penser à une diarrhée de fermentation par déficit en dissacharase.

Toute l'histoire clinique peut en effet être expliquée par ce diagnostic, en particulier l'aggravation de la diarrhée à chaque tentative d'introduction dans le régime d'un lait sucré.

On décide de *remplacer le saccharose par le glucose, le 31 janvier 1962.*

A partir de cette date, les selles prennent un aspect normal, bien moulé ; leur poids diminue à 50 g par vingt-quatre heures en moyenne. La courbe de poids devient ascendante (7,200 kg le 28 février, 8,500 kg le 30 mars, 9,100 kg le 24 avril). Le pH des selles revient à la normale entre 7 et 8 à plusieurs examens successifs. Le poids des graisses dans les selles tombe de 4,5 g à 2 g par vingt-quatre heures, avec un coefficient d'absorption des graisses entre 92 et 96 %.

Les examens complémentaires après un mois et demi de régime sans saccharose montrent :

— Epreuve au d-xylose :
  — pour une dose de 5 g pour 1,73 m^2 : 13 et 21 % ;
  — pour une dose de 25 g pour 1,73 m^2 : 15 %.

— Courbe d'hyperglycémie après ingestion de 12 g de glucose : normale :
  — à jeun : 0,55 ;
  — maximum : 1,09 après une demi-heure.

— Courbe d'hyperglycémie après ingestion de glucose (10 g) + fructose (10 g) : normale :
  — à jeun : 0,68 ;
  — maximum : 1,30 après un quart d'heure.

— Courbe d'hyperglycémie après ingestion de maltose (22 g) : *plate :*
  — à jeun : 0,84 ;
  — maximum : 0,97 après une demi-heure.

— Courbe d'hyperglycémie après ingestion de 20 g de saccharose : *plate :*
  — à jeun : 0,75 ;
  — après 15 minutes : 0,73 ;
  — après 30 minutes : 0,76 ;
  — après 60 minutes : 0,60 ;
  — après 90 minutes : 0,67 ;
  — après 120 minutes : 0,63 ;
  — après 150 minutes : 0,67 ;
  — après 180 minutes : 0,65.

Cette dernière épreuve entraîne dans les heures qui suivent :

— Une diarrhée considérable avec 500 g par vingt-quatre heures de selles liquides, acides (pH : 4). Les selles contiennent du saccharose en grande quantité.

— *Conclusion :* intolérance au saccharose par déficit enzymatique de l'hydrolyse de ce dissaccharide.

Examens histologiques :

I. — *Première biopsie :* muqueuse de la jonction duodéno-jéjunale le 12 février 1962. L'étude histologique de cette biopsie intestinale montre :

1) Une atrophie diffuse homogène et harmonieuse des villosités qui paraissent agglutinées les unes aux autres, donnant au premier abord l'impression d'une muqueuse « plate ». Mais, à un examen plus attentif, on note que la partie supérieure est constituée de villosités bien dessinées mais petites (180 μ de hauteur moyenne) et de largeur normale (130 μ).

2) La zone des glandes de Lieberkühn est d'apparence normale (épaisseur moyenne : 190 μ).

3) L'épaisseur totale de la muqueuse est nettement diminuée à 420 μ.

4) Les cellules à bordure en brosse ont une forme cubique en raison d'une diminution de hauteur (26 μ). Elles ont par ailleurs un aspect sensiblement normal avec un noyau bien coloré et régulièrement disposé.

5) L'infiltration cellulaire du chorion et la proportion des cellules mucipares sont apparemment normales.

En conclusion : atrophie villeuse partielle qui se différencie de la « lésion cœliaque » par trois caractères :

1° Intégrité relative de l'épithélium superficiel.

2° Zone des cryptes de Lieberkühn d'épaisseur normale.

3° Villosités petites et apparemment agglutinées, mais bien dessinées et de largeur normale.

II. — *Seconde biopsie :* muqueuse de la quatrième portion du duodénum le 2 avril 1962 (après deux mois de régime sans saccharose).

L'étude histologique de cette nouvelle biopsie montre une image totalement différente.

On constate, en effet, de grandes villosités, régulières, élégantes, recouvertes de cellules épithéliales, manifestement cylindriques.

Le chorion cytogène est discrètement œdémateux; il n'y a pas d'augmentation de l'infiltration cellulaire.

Les mesures effectuées donnent les chiffres moyens suivants :
— hauteur des villosités : 300 μ;
— largeur des villosités : 150 μ;
— épaisseur de la zone des cryptes : 140 μ;
— épaisseur totale : 440 μ;
— hauteur des cellules épithéliales : 32 μ.

Conclusion : muqueuse intestinale morphologiquement dans les limites de la normale.

CONCLUSIONS

La biopsie par sonde de la muqueuse duodéno-jéjunale s'est révélée utile non seulement pour le diagnostic, mais aussi pour la connaissance et la compréhension des syndromes de malabsorption.

Dans la présente étude, des fragments de muqueuse ont été prélevés dans les cas suivants :

— 14 maladies cœliaques présumées ;
— 14 enfants normaux ;
— 1 intolérance au saccharose ;
— 1 absence congénitale de β-lipoprotéines ;
— 10 autres affections diverses.

Nos constatations ont confirmé l'existence d'une anomalie de l'intestin proximal dans la maladie cœliaque. Cette « lésion cœliaque » est caractérisée par une altération constante, l'atrophie des villosités qui réduit considérablement la surface épithéliale d'absorption, et par d'autres anomalies fréquentes mais inconstantes : l'hyperplasie des glandes de Lieberkühn, l'altération des cellules épithéliales superficielles, l'infiltration cellulaire anormale du chorion. Cette « lésion » est apparemment spécifique puisqu'elle n'a été trouvée chez aucun autre sujet.

Elle donne à la muqueuse une allure « plate » qui peut être considérée comme quasi constante dans les maladies cœliaques non traitées. Dans ces cas, si elle varie en sévérité d'un sujet à l'autre, elle reste néanmoins toujours appréciable.

En revanche, dans le groupe des enfants traités par le régime sans gluten pendant une période de durée variable avant la biopsie, elle est souvent moins sévère, voire discrète et d'interprétation délicate.

Dans deux cas où le diagnostic de maladie cœliaque avait été établi de façon formelle, la muqueuse intestinale a été trouvée histologiquement normale. Ces deux enfants étaient au régime sans gluten strict depuis respectivement neuf et quinze mois.

Ces faits sont conformes à l'hypothèse selon laquelle les altérations histologiques de la muqueuse intestinale sont directement liées à l'ingestion du gluten et sont susceptibles de régression partielle ou totale après la suppression de l'aliment nocif.

Il apparaît donc que la lésion histologique n'est pas l'anomalie primaire, mais qu'elle est vraisemblablement une manifestation secondaire d'une déficience enzymatique constitutionnelle responsable de l'intolérance au gluten.

A ce titre, la maladie cœliaque, dont le caractère familial a parfois été mis en évidence, mérite de s'inscrire dans le cadre des « erreurs innées du métabolisme ».

A côté de la « lésion cœliaque », certaines modifications de la muqueuse ont été observées dans d'autres syndromes de malabsorption de l'enfant liés également à un trouble métabolique héréditaire. Il s'agit dans un cas d'une absence congénitale de β-lipoprotéines, et dans un autre d'une intolérance au saccharose. Ces anomalies assez singulières sont morphologiquement plus discrètes que celles observées dans la maladie cœliaque.

Certes, des études ultérieures prolongées seront nécessaires pour confirmer et préciser ces notions préliminaires : mais, dès à présent, la biopsie par sonde de la muqueuse intestinale chez l'enfant apparaît comme une méthode simple et rapide permettant d'exclure ou d'affirmer un diagnostic habituellement malaisé à établir.

Aussi, ne fait-il aucun doute qu'elle prendra bientôt une place de choix dans le diagnostic des syndromes cœliaques.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LAMY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson (C.M.). — Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. (*Arch. Dis. Childh.*, 1960, 35, 419.)

2. Anderson (C.M.). — Steatorrhea in chilhood. (*Med. J. Australia*, 1959, 1, 227.)

3. Astaldi (G.) et Poggi (C.). — La biopsia intestinale con il sondino di Crosby. (*Minerva Med.*, 1958, 49, 1588.)

4. Astaldi (G.) et Strosseli (E.). — Biopsy of the normal intestine. (*Am. J. Digest. Dis.*, 1960, 5, 175.)

5. Adlersberg (D.). — Classification of malabsorption syndrome. (*Am. J. Clinic Nutrition*, 1960, 8, 173.)

6. Adlersberg (D.) et Schein (J.). — Clinical and pathological studies in sprue. (*J.A.M.A.*, 1947, 134, 1459.)

7. Bahr (P.H.). — Sprue. (*Brit. Med. J.*, 1914, 2, 17.)

8. Bahr (P.H.). — A report on researches on sprue in Ceylan. (Londres, Cambridge University Press, 1915.)

9. Berger (E.) et Freudenberg (E.). — Antigene Eigenschaften und Abbau des Gliadins. (*Ann. Paediat.*, 1959, 192, 346.)

10. Berger (E.) et Freudenberg (E.). — Bemerkungen über die Antigenen. Eigenschaften von Abbaustufen des Gliadins. (*Ann. Paediat.*, 1961, 196, 238.)

11. Bolt (R.J.), Mc Cool (S.) et Standaert (L.). — Histochemical studies of the small bowel mucosa. (*Acta Gastro-Enterol. Belg.*, 1961, 24, 71.)

12. Bolt (R.J.), Pollard (H.M.) et Standaert (L.). — Transoral small bowel biopsy as an aid in the diagnosis of malabsorption states. (*New England J. Med.*, 1958, 259, 32.)

13. Butterworth (C.E.) et Perez-Santiago (E.). — Pathologic changes in jejunal biopsies from sprue patients. (*Am. J. Digest. Dis.*, 1957, 2, 659.)

14. Butterworth (C.E.) et Perez-Santiago (E.). — Jejunal biopsies in sprue. (*Ann. Int. Med.*, 1958, 48, 8.)

15. Cameron (A.H.). — Intestinal biopsy in coeliac disease. (*J. Clin. Pathol.*, 1960, 13, 275.)

16. Cameron (A.H.), Astley (R.), Hallowell (M.), Rawson (A.B.), Miller (C.G.), French (J.M.) et Hobble (D.V.). — Duodeno-jejunal biopsy in the investigation of children with coeliac disease. (*Quart. J. Med. N.S.*, 1962, 31, 125.)

17. Carter (C.), Sheldon (W.), Walker (C.). — The inheritance of celiac disease. (*Ann. Human Genet.*, London, 1959, 25, 266.)

18. Cathala (J.), Polonovski (C.), Demassieux (Mme) et Tison (C.). — Maladie cœliaque et intolérance au gluten des farines de blé et de seigle. (*Presse Médicale*, 1958, 66, 173.)

19. Cattan (R.). — Les stéatorrhées. (*Presse Médicale*, 1955, 63, 903.)

20. Cheli (R.), Dodero (M.) et Celle (G.). — Données tirées de la biopsie par sonde sur l'histologie du duodénum et sur le problème des duodénites. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 1961, 50, 310.)

21. Cheli (R.), Dodero (M.) et Celle (G.). — Sur la valeur clinique de la biopsie duodénale. (*Acta Gastro-Entérol. Belg.*, 1960, 23, 117.)

22. Cheli (R.) et Dodero (M.). — La biopsia duodenale. Tecnica e primi risultati. (*Minerva Med.*, 1957, 48, 4453.)

23. Crosby (W.H.) et Kugler (H.W.). — Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy capsule. (*Am. J. Digest. Dis.*, 1957, 2, 236.)

24. Culver (P.J.), Benson (J.A.), Strauss (E.) et Jones (C.M.). — Some observations on the malabsorption syndrome based on the use of absorption tests and biopsy of the small intestine. (*Gastro-Enterology*, 1959, 36, 459.)

25. Debray (C.), Hardouin (J.P.), Laumonier (R.), Besançon (F.), Vigneau (C.) et Martin (E.). — Biopsie duodénale et jéjunale par aspiration-section. (*Atti del XIII° Congresso Nazionale di Gastro-Enterologica*, 1959, 616.)

26. Debray (C.), Laumonier (R.) et Housset (J.P.). — Biopsie par « aspiration-section » de la muqueuse gastrique et aspects gastroscopiques. Premiers résultats. (*Semaine des Hôp. Paris*, 1953, 29, 2018.)

27. Faloon (W.W.) et Jacobson (E.D.). — Malabsorption during neomycin administration. (*Gastro-Enter.*, 1961, 40, 447.)

28. Fone (D.J.), Meynell (M.J.), Harris (E.L.), Cooke (W.T.), Brewer (D.B.) et Cox (E.V.). — Jejunal biopsy in adult coeliac disease and allied disorders. (*Lancet*, 1960, 1, 933.)

29. Frazer (A.C.). — Studies of the structure and functions of the small intestine. (*Proc. Inter. Congress Gastro-Enterol.*, 20-24 avril 1960, p. 179.)

30. Frazer (A.C.). — Pathogenic concepts of the malabsorption syndrome. (*Gastro-Enterology*, 1960, 38, 389.)

31. Frazer (A.C.). — The present state of knowledge on the celiac syndrome. (*J. of Pediat.*, 1960, 57, 262.)

32. Freudenberg (E.). — Desamidierung von verdauungsprodukten des gliadins durch dünndarm schleimhaut. (*Ann. Pediat.*, 1961, 196, 1.)

33. Frezal (J.) et Rey (J.). — L'intolérance au gluten. (*Actualités Pédiatriques*, G. Doin et Cie, 1961, 3e série, pp. 93-106.)

34. Hartman (R.S.), Butterworth (C.E.), Hartman (R.E.), Crosby (W.H.) et Shiraï (A.). — An electron microscopic investigation of the jejunal epithelium in sprue. (*Gastro-Enterol.*, 1960, 38, 506.)

35. Himes (H.W.) et Adlersberg (D.). — Pathologic studies in idiopathic sprue. (*J. Mt Sinaï Hosp.*, 1957, 24, 251.)

36. Himes (H.W.) et Adlersberg (D.). — Pathologic changes in the small bowel in idiopathic sprue. Biopsy and autopsy findings. (*Gastro-Enter.*, 1958, 35, 142.)

37. Holmes (R.), Hourihane (D. O'B.) et Booth (C.C.). — Dissecting-microscope appearances of jejunal biopsy specimens from patients with « idiopathic steatorrhea ». (*Lancet*, 1961, 1, 81.)

38. Isselbacher (K.J.). — Fat absorption and the esterification of fatty acids by intestinal mucosa. (*Gastro-Enter.*, 1961, 40, 259.)

39. Lamy (M.), Frezal (J.) et Rey (J.). — La maladie cœliaque. (*Revue Méd. Fr.*, 1961, 42, 187.)

40. Lamy (M.), Frezal (J.), Polonovski (J.) et Rey (J.). — L'absence congénitale de β-lipoprotéines. (*Presse Médicale*, 1961, 69, 1511.)

41. Leblond (C.P.) et Stevens (C.E.). — Constant renewal of intestinal epithelium in the albino rat. (*Anat. Record*, 1948, 100, 357.)

42. Lebon (J.), Claude (R.) et Leutenegger (M.). — Les stéatorrhées idiopathiques. (*Alger Médical*, 1959, 63, 915.)

43. Lowe (C.V.), Cruise (M.O.), Doray (B.), Rubin (C.E.) et Brandborg (L.L.). — Correlation between intestinal absorption and mucosal histology in patients apparently recovered from coeliac disease. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1959, 98, 471.)

44. Mc Minn (R.M.H.). — The rate of renewal of intestinal epithelium in the cat. (*J. Anat.*, 1954, 88, 527.)

45. Padycula (H.A.), Strauss (E.W.), Ladman (A.J.) et Gardner (F.H.). — A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical sprue. (*Gastro-Enter.*, 1961, 40, 735.)

45 *bis*. Parkins (R.A.). — Protein-losing enteropathy in the sprue syndrome. (*Lancet*, 1960, 2, 1366.)

46. Paulley (J.W.). — Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea. Jejunal and lymph-node biopsies. (*Brit. Med. J.*, 1954, 2, 1318.)

47. Perman (G.), Gullberg (R.), Reisenstein (P.G.), Snellman (B.) et Allgen (L.G.). — A study of absorption patterns in malabsorption syndromes. (*Act. Med. Scandinav.*, 1960, 168, 117.)

48. Pimparkar (B.D.), Tulsky (E.G.), Kalser (M.H.) et Bockus (H.L.). — Fecal fat determinations in malabsorption syndrome I and II. (*Am. J. Med.*, 1961, 30, 910.)

49. Rey (J.). — L'absence congénitale de β-lipoprotéines. (*Thèse*, Paris, R. Foulon éd., 1961.)

50. Ross (C.A.C.), Frazer (A.C.), French (J.M.), Gerrard (J.W.), Sammons (H.G.) et Smellie (J.M.). — Celiac disease. The relative importance of wheat gluten. (*Lancet*, 1955, 1, 1087.)

51. Royer (M.), Croxatto (O.), Biempica (L.) et Balcazar Morrison (A.L.). — Biopsia duodenal por aspiracion bajo control radioscopico. (*Prensa Med. Argent.*, 1955, 42, 2515.)

52. Rubin (C.E.), Brandborg (L.L.), Phelps (P.C.) et Taylor (H.C.). — Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. (*Gastro-Enterology*, 1960, 38, 28.)

53. Rubin (C.E.), Brandborg (L.L.), Phelps (P.C.), Taylor (H.C.), Murray (C.V.), Stemler (R.), Homry (C.) et Volwiler (W.). — Studies of celiac disease. II. The apparent irreversibility of the proximal intestinal pathology in celiac disease. (*Gastro-Enterology*, 1960, 38, 517.)

54. Rubin (C.E.). — Celiac disease and idiopathic sprue. Some reflexions on reversibility, gluten and the intestine. (*Gastro-Enter.*, 1960, 39, 260.)

55. Rubin (C.E.), Brandborg (L.L.), Flick (A.L.), Parmentier (C.), Phelps (P.) et Van Niel (S.). — The effect of wheat instillation into the proximal ileum of patients with idiopathic sprue. *J. Clin. Invest.*, 1960, 39, 1023.)

56. Brandborg (L.L.), Rubin (C.E.) et Quinton (W.E.). — A multipurpose instrument for suction biopsy of the esophagus, stomach, small bowel and colon. (*Gastro-Enter.*, 1959, 37, 1.)

57. Rubin (C.E.), Parmentier (C.), Phelps (P.). — Histologic method of demonstrating intestinal fat absorption in man. (*Fed. Proc.*, 1960, 19, 180.)

58. Salt (H.H.), Wolff (O.H.), Lloyd (J.K.), Fosbrooke (A.S.), Cameron (A.H.) et Hebble (D.V.). — On having no β-lipoprotein. A syndrome comprising α-β-lipoproteinemia, acanthocytosis and steatorrhea. (*Lancet*, 1960, 2, 325.)

59. Sakula (J.) et Shiner (M.). — Coeliac disease with atrophy of the small intestine mucosa. (*Lancet*, 1957, 2, 876.)

60. Santini (R.), Sheehy (T.W.) et Martinez de Jesus (J.). — The xylose tolerance test with a five-gram dose. (*Gastro-Enter.*, 1961, 40, 772.)

61. Santini (R.), Aviles (J.) et Sheehy (T.W.). — Sucrase activity in the intestinal normal subjects. (*Am. J. Dig. Diseases*, 1960, 5, 1059.)

62. Sheldon (W.). — Celiac disease. (*Pediatrics*, 1959, 23, 132.)

63. Shiner (M.) et Doniach (I.). — Histopathologic studies in steatorrhea. (*Gastro-Enter.*, 1960, 38, 419.)

64. Shiner (M.). — Small intestinal biopsies by the oral route. (*J. Mount Sinaï Hosp.*, 1957, 24, 273.)

65. Shiner (M.). — Coeliac disease : histopathological findings in the small intestinal mucosa studied by a peroral biopsy technic. (*Gut.*, 1960, 1, 48.)

66. Shiner (M.). — Duodenal and jejunal biopsy. A discussion of the method. its difficulties and applications. (*Gastro-Enter.*, 1957, 33, 644.)

67. Shiner (M.). — Duodenal biopsy. (*Lancet*, 1956, 1, 17.)

68. Shiner (M.). — Jejunal biopsy. (*Lancet*, 1956, 1, 85.)

69. Smith (R.B.W.), Sprinz (H.), Crosby (W.H.) et Sullivan (B.H. Jr). Peroral small bowel mucosal biopsy. (*Amer. J. Med.*, 1958, 25, 391.)

70. Thaysen (T.E.H.). — Non tropical sprue. (London, Oxford University Press. 1932.)

71. Thaysen (T.E.H.). — La stéatorrhée idiopathique, la sprue tropicale et non tropicale et l'infantilisme intestinal. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 1934, 24, 123.)

72. Thaysen (T.E.H.). — Ten cases of idiopathic steatorrhea. (*Quart. J. Med.*, 1935, 4, 359.)

73. Thurlbeck (W.M.), Benson (J.A.) et Dudley (H.R.). — The histopathologic changes of sprue and their significance. (*Am. J. Clin. Pathol.*, 1960, 34. 108.)

74. Tomenius (J.). — An instrument for gastric biopsies. (*Gastro-Enter.*, 1950. 15, 498.)

75. Vesin (P.), Troupel (S.), Acar (J.), Renault (H.), Desbuquois (G.) et Cattan (R.). — Entéropathies avec perte de protéines + stéatorrhées. Etude par la P.V.P.I. 131 et la trioléine I 131. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, 76, 261.)

76. Weijers (H.A.), Van de Kamer (J.H.) et Dicke (W.K.). — Celiac disease. (*Advances in Pediatrics*, 1957, 9, 277.)

77. Weijers (H.A.) et Van de Kamer (J.H.). — Celiac disease and wheat sensitivity. (*Pediatrics*, 1960, 25, 127.)

78. Weijers (J.A.), Van de Kamer (J.H.), Mossel (D.A.A.) et Dicke (W.K.). — Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting enzymes. (*Lancet,* 1960, 2, 296.)

79. Wood (I.J.), Doig (R.K.), Motteram (R.) et Hughes (A.). — Gastric biopsy. (*Lancet,* 1949, 1, 18.)

80. Zetterqvist (H.) et Hendrix (T.R.). — A preliminary note on the ultrastructural abnormality of the intestinal epithelium in adult celiac disease (non tropical sprue) which is reversed by a gluten free diet. (*Bull. Johns Hopkins Hosp.,* 1960, 106, 240.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1

HISTORIQUE 3

TECHNIQUE 6
— *Description de l'appareil* 6
— *Intubation* 6
— *Orientation* 9
— *Examen à la loupe* 10
— *Fixation et coloration* 10
— *Examen microscopique* 11
— *Complications et incidents* 12

OBSERVATIONS ET MATÉRIEL HISTOLOGIQUE 13
— *Témoins normaux* 13
— *Les enfants présumés atteints de maladie cœliaque* 13
— *Enfants atteints d'affections différentes avec stéatorrhée* 22
— *Enfants atteints d'affections diverses sans stéatorrhée* 24

RÉSULTATS 25
— *Muqueuse duodéno-jéjunale normale* 25
— *Artéfacts et erreurs d'interprétation histologique* 28
— *Histopathologie de la muqueuse duodéno-jéjunale dans les maladies cœliaques* 29
— *Histologie de la muqueuse intestinale dans les autres affections* . . . 38

COMMENTAIRES ET ESSAIS D'INTERPRÉTATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE 41
— *Variations* 41
— *Spécificité* 41

— *Rapports entre la clinique, la malabsorption et l'histopathologie* .. 44
— *Problème de la réversibilité de la lésion sous traitement* 48
— *Pathogénie de la lésion histologique* 53
— *Mécanisme génétique* 53

OBSERVATIONS 55

CONCLUSIONS 103

BIBLIOGRAPHIE 105

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^